

**Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität**

Direktor: Prof. Dr. med. P. Bartenstein

**Motilität von Ösophagus und Magen vor und nach
minimal-invasiver Fundoplicatio bei Refluxkrankheit:
Eine prospektive Analyse
szintigraphischer Untersuchungsergebnisse**

Dissertation

**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

Susanne Christina Fischer

aus

Manndorf

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Hahn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Hallfeldt

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Rainer Linke

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Februar 2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Gastroösophageale Refluxkrankheit	7
1.1.1. Definition	7
1.1.2. Symptomatik	9
1.1.2.1. Sodbrennen	9
1.1.2.2. Regurgitation	10
1.1.2.3. Dysphagie	10
1.1.2.4. Weitere Symptome	10
1.2. Anatomie und Physiologie des Ösophagus	11
1.2.1. Ätiologie von Ösophagus-Motilitätsstörungen	13
1.2.2. Klinische Symptomatik von Ösophagus-Motilitätsstörungen	13
1.3. Anatomie und Physiologie des Magens	14
1.3.1. Proximaler Magenabschnitt	16
1.3.2. Distaler Magenabschnitt	16
1.4. Ätiologische Faktoren für die Entstehung der GERD	17
1.5. Pathogenese der Refluxkrankheit	18
1.5.1. Unterer Ösophagussphinkter	19
1.5.2. Selbstreinigungsfunktion des tubulären Ösophagus	21
1.5.3. Magenfunktionsstörungen	22
1.5.4. Weitere pathogenetische Faktoren	22
1.5.5. Sekundäre Refluxkrankheit	22
1.6. Untersuchungsmethoden (technische Untersuchungen)	23
1.6.1. Endoskopie	23
1.6.1.1. Nicht- erosive Refluxkrankheit	23
1.6.1.2. Grading	25
1.6.2. pH-Metrie	27
1.6.3. Manometrie des Ösophagus	29
1.6.4. Ösophagusszintigraphie	32
1.6.5. Magenszintigraphie	32

1.7. Therapieoptionen	33
1.7.1. Diätetische/Konservative Therapie	33
1.7.2. Medikamentöse Therapie	34
1.7.3. Operative Therapie	35
1.8. Fragestellung der vorgelegten Arbeit	39
2. Methoden	40
2.1. Patienten	40
2.2. Hardware	40
2.3. Funktionsszintigraphie des Ösophagus	41
2.3.1. Radioaktiv markierte Testmahlzeit und Radionuklid/ Radiopharmakon	41
2.3.2. Patientenvorbereitung	42
2.3.3. Untersuchungsablauf	42
2.3.4. Auswertung der Untersuchung	43
2.3.4.1. Quantitative Auswertung	43
2.3.4.2. Qualitative Auswertung	43
2.4. Funktionsszintigraphie des Magens	44
2.4.1. Radioaktiv markierte Testmahlzeit und Radionuklid/ Radiopharmakon	44
2.4.2. Patientenvorbereitung	44
2.4.3. Untersuchungsablauf	45
2.4.4. Software	46
2.4.4.1. Bestimmung der Magenentleerung	46
2.4.4.2. Analyse der Magenperistaltik	49
2.4.4.3. Magenfläche	54
2.5. Manometrie und pH-Metrie des Ösophagus	55
2.6. Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex	55
2.7. Statistische Auswertung	56
3. Ergebnisse	57
3.1. Vergleich der Ösophagusfunktion vor und nach Fundoplicatio	57
3.2. Magenfunktion	59
3.2.1. Entleerung	59
3.2.2. Peristaltik	62

3.3. Magenfläche	65
3.4. Grad der Ösophagitis (Klassifikation nach Savary-Miller)	69
3.5. Lebensqualitäts-Score	70
3.6. Korrelationen	72
3.6.1. Präoperative Zusammenhänge	72
3.6.1.1. Ösophagusparameter	72
3.6.1.2. Parameter der Magenfunktion	73
3.6.2. Postoperative Zusammenhänge	73
3.6.2.1. Ösophagusfunktion	73
3.6.2.2. Magenfunktion	74
4. Diskussion	75
4.1. Die gastroösophageale Refluxkrankheit	75
4.2. Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit	76
4.2.1. Konservative/Diätetische Therapie	76
4.2.2. Medikamentöse Therapie	76
4.2.3. Operative Therapie	77
4.3. Ösophagus-und Magenfunktionsstörungen und ihre Auswirkungen auf GERD und Ösophagitis	79
4.3.1. Ösophagusfunktionsszintigraphie	79
4.3.2. Ösophagus-Manometrie	82
4.3.3. pH-Metrie	83
4.3.4. Auswirkungen von Reflux und Fundoplicatio auf die Ösophagusfunktion	84
4.3.5. Magenfunktionsszintigraphie	85
4.4. Zusammenhang zwischen Magenfunktionsstörungen, GERD und Ösophagitis	87
4.5. Einfluss der chirurgischen Antirefluxtherapie auf Magenentleerung und eventuelle Motilitätsstörungen	89
4.6. Beurteilung der Vagusfunktion vor und nach Fundoplicatio	90
4.7. Zusammenhang von Lebensqualität und Ösophagus- bzw. Magen-funktion vor und nach Fundoplicatio	92
4.8. Zusammenfassende Betrachtung und Wertung der gewonnenen Erkenntnisse	93
5. Zusammenfassung	95

<i>6. Literaturverzeichnis</i>	98
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	113
<i>Tabellenverzeichnis</i>	115
<i>Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex (nach Eypasch 1993)</i>	116
<i>Lebenslauf</i>	119
<i>Danksagung</i>	120

1. Einleitung

1.1. Gastroösophageale Refluxkrankheit

Der symptomatische gastroösophageale Reflux ist eine der häufigsten gastrointestinalen Störungen [Fisher 1978, Richter 1982, Blomqvist 1996, Velanovich 1996, Velanovich 1998, Duffy 2003, Mariani 2004, Jonaitis 2004, Khajanchee 2004, Tack 2005]. Es handelt sich hierbei um eine gutartige Erkrankung des oberen Gastrointestinaltrakts [Kleimann 1999, Valiati 2000, Holzinger 2001]. Zur Entstehung der Gastro-Ösophagealen-Reflux-Krankheit (GERD) tragen mutmaßlich Störungen der Ösophagus- und der Magenmotilität bei.

Die Inzidenz wird auf 80 bis 90 Fälle je 100000 Einwohner und Jahr geschätzt, wobei Inzidenz und Prävalenz zunehmen und die Erkrankung im Wesentlichen auf Industrieländer beschränkt ist [Nilius 1995, Koop 2001, Koop 2005]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen und der Anteil schwerer Erkrankungsformen steigt mit dem Alter [Nilius 1995]. Häufigste Komplikation der GERD ist die Ösophagitis mit einer Prävalenz von mehr als 40 %, wobei auch hier Männer öfter betroffen sind [E.A.E.S. 1997, Kao 2000].

1.1.1. Definition

Definitionsgemäß handelt es sich bei gastroösophagealem Reflux um einen rückwärtsgerichteten Fluss von Mageninhalten in den Ösophagus [Fisher 1978]. Ein anderer Ansatz definiert die Gastroösophageale Refluxkrankheit als eine übermäßige Säure-Einwirkung auf den distalen Ösophagus, die Symptome hervorruft [Kjellen 1991, E.A.E.S. 1997, Velanovich 1998, Vinjirayer 2003]. Die Refluxkrankheit durchläuft verschiedenen Stadien, beginnend vom pathologischen (symptomatischen) Reflux ohne fassbare Läsionen der Ösophagusschleimhaut über verschiedene Schweregrade der Refluxösophagitis bis hin zu deren Komplikationen wie Ulzera,

Strikturen, Endobrachyösophagus (Barrett-Ösophagus) oder Adenokarzinom [Nilius 1995].

Zur Einteilung des gastroösophagealen Reflux muss man verschiedene Formen unterscheiden:

a) *Physiologischer Reflux:*

Gelegentliche leichte Refluxepisoden, die charakteristischerweise in engem Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme stehen und in der Regel asymptomatisch bleiben oder nur flüchtiges Sodbrennen verursachen.

b) *Primäre Refluxkrankheit:*

Pathologischer Reflux infolge einer Sphinkterinkompetenz, bei dem Refluxvolumen und –frequenz auch unabhängig von der Nahrungsaufnahme groß genug sind, um klinische Symptome hervorzurufen.

c) *Sekundäre Refluxkrankheit:*

Formen einer Refluxkrankheit, die Folge einer definierten Grundkrankheit (z.B.: Hiatushernie; epiphrenales Pulsionsdivertikel; Ösophagitis; Ösophagustumoren; hypomotile Ösophagusfunktionsstörungen: Sklerodermie, Neuropathien, Polyradikulitis, Hypothyreose, myogene intestinale Pseudoobstruktion; iatrogen: Magenverweilsonde, Ballondilatation, distale Myotomie, Fundektomie, Gastrektomie) sind [Berchtold 1994, Nilius 1995].

d) *Alkalische Refluxkrankheit:*

Reflux von Duodenalsaft bis in die Speiseröhre. Diese Form tritt nur nach Gastrektomie oder Magenteilresektion auf und ist deshalb eher von untergeordneter Bedeutung [Nilius 1995, Koop 2001].

e) *Nicht-erosive Refluxkrankheit (NERD):*

Die häufigste Manifestation der GERD (bis zu 70 %!) ist die endoskopisch negative Refluxkrankheit [Martinez 2003, Kiesslich 2004, Emerenziani 2005 (A), Emerenziani 2005 (B), Koop 2005], d.h. mehr als die Hälfte der Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit zeigen keine endoskopischen Veränderungen oder eine „minimal change Ösophagitis“. Die betroffenen Patienten klagen gewöhnlicherweise über Sodbrennen oder andere Reflux- typische Symptome und sind in ihrer Lebensqualität ähnlich eingeschränkt, wie Patienten mit Reflux-Ösophagitis [Kiesslich 2004]. Über die exakte Definition der NERD wird noch diskutiert, üblicherweise ist sie definiert durch die klassischen Symptome der Refluxkrankheit (Sodbrennen und Regurgitation), die regelmäßig die normale tägliche Aktivität beeinträchtigen, ohne

dass jedoch mittels Endoskopie Läsionen im unteren Ösophagus feststellbar wären [Fass 2001, Martinez 2003, Jonaitis 2004]. Verglichen mit anderen GERD Patienten, die endoskopisch deutlich sichtbare Veränderungen wie Erosionen, Ulzera oder Strikturen aufweisen, ist die Diagnosefindung bei Patienten mit einer normalen ösophagealen Mukosa dementsprechend schwierig [Kiesslich 2004].

1.1.2. Symptomatik

Typische Symptome wie Sodbrennen und Regurgitation sind sehr spezifisch für die Diagnose einer GERD [Menin 1980, Fung 1985, Schwizer 1993, Galmiche 1998, Dancygier 1998, So 1998, Milkes 2004, Fockens 2004, Koop 2005]. 40 Prozent aller Erwachsenen in den Industrieländern leiden mindestens einmal im Monat an Sodbrennen oder Regurgitation [Velanovich 1998, Sarani 2003, Fockens 2004]. Üblicherweise treten diese Beschwerden postprandial auf und können sich durch Bücken oder flache Lagerung verstärken (Galmiche 1998, E.A.E.S. 1997, Koop 2005). Diese beiden Symptome sind die einzigen, die sich signifikant bei Refluxkranken und Gesunden unterscheiden. Die Spezifität ist zwar sehr gut, aber die Sensitivität zu gering, um eine GERD bei Fehlen dieser klassischen Symptome ausschließen zu können [Locke 1997, Galmiche 1998, DeVault 1999].

1.1.2.1. Sodbrennen

Sodbrennen (Pyrosis), das verlässlichste Symptom der gastroösophagealen Refluxkrankheit, tritt bei etwa 10-20 % der erwachsenen Bevölkerung westlicher Länder mindestens einmal pro Woche, bei ca. 4-10 % täglich auf [Locke 1997, Meining 1998, Dancygier 1998, Cohen 1999, Kleimann 1999, Eckardt 1999, Granderath 2002, Tack 2003, Schindlbeck 2003, Martinez 2003, Mariani 2004, Fockens 2004, Koop 2005]. Definiert ist Sodbrennen als brennender, oft von einem

Wärmegefühl begleiteter Schmerz, der von epigastral hinter dem Brustbein aufsteigt und u.U. bis in den Hals und in den Pharynx ausstrahlt [Nilius 1995, Koop 2001].

1.1.2.2. Regurgitation

Häufig tritt Sodbrennen in Kombination mit Regurgitationen auf, womit ein Hochtreten von Nahrung aus dem Magen oder Ösophagus bezeichnet wird [Fisher 1986, Dancygier 1998, Koop 2001]. Im Unterschied zum Erbrechen, bei dem dieses Hochtreten durch Muskelkraft induziert wird, fehlt bei der Regurgitation diese aktive Komponente der Muskelkraft [Koop 2001].

1.1.2.3. Dysphagie

Die Dysphagie bezeichnet eine Störung des Schluckvorganges und des transösophagealen Transports für feste und/oder flüssige Speisen. Hierbei lassen sich zwei Arten unterscheiden:

- *Oropharyngeale Dysphagie*: Patienten verschlucken sich, husten beim Essen, oder verweigern sich aus Angst vor Aspiration dem Essen.
- *Ösophageale Dysphagie*: Gefühl des Steckenbleibens der Nahrung hinter dem Brustbein oder im Epigastrium. Linderung können hier Trinken, Essenspausen, Hüpfen und auch Erbrechen verschaffen [Eising 1996, Koop 2001].

1.1.2.4. Weitere Symptome

Außer den klassischen Refluxsymptomen, zu denen auch thorakale Schmerzen zählen können, gibt es sehr viele atypische Symptome, die meist einen extraösophagealen Charakter aufweisen. Zu nennen sind hier, allen voran, der nicht-kardiale

Brustschmerz und respiratorische Manifestationen, wie v.a. Asthma, pulmonale Aspiration, Heiserkeit und chronischer Husten [Schwizer 1993, Galmiche 1998, So 1998, DeVault 1999, Farrell 2001, Kastelik 2002, Vinjirayer 2003, Mariani 2004, Khajanchee 2004, Koop 2005]. Bei 30-60 % aller Patienten mit Thoraxschmerzen nicht kardialen Ursprungs findet man eine Erkrankung des Ösophagus mit Störungen der Motilität und/oder gastroösophagealem Reflux [Schwizer 1993].

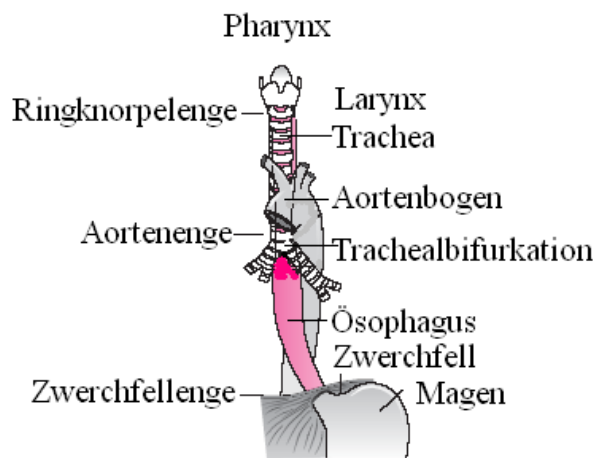
Außerdem kann sich die gastroösophageale Refluxkrankheit auch durch Zahnschädigungen, chronische Laryngitis, Globus-Gefühl, Heiserkeit und dyspeptische Beschwerden wie Übelkeit, Blähungen und früher Sättigung bemerkbar machen [Urbain 1995 B, Galmiche 1998].

Die beschriebenen Symptome besitzen jedoch keinen Vorhersagewert bezüglich des Vorhandenseins und des Schweregrades einer Ösophagitis und eventueller Komplikationen [Galmiche 1998, Koop 2005]. Die Intensität der Beschwerden lässt keine Rückschlüsse auf den Schädigungsgrad der Ösophagusschleimhaut zu, da eine ausgeprägte Symptomatik auch bei intakter Mukosa gefunden werden kann und v.a. im Alter häufig nur geringe Symptomstärken bei hohen Schweregraden gefunden werden [Nilius 1995, Velanovich 1998, Koop 2001, Tack 2003].

1.2. Anatomie und Physiologie des Ösophagus

Die Speiseröhre (Ösophagus, gr. oisophagus, oisai = tragen, bringen; phagein = essen) verbindet den Rachen mit dem Magen und ist etwa 25 cm lang. Man unterscheidet drei Abschnitte: Halsteil = Pars cervicalis, Brustteil = Pars thoracica und Bauchteil = Pars abdominalis. Im Verlauf des Ösophagus bleiben verschluckte Fremdkörper oder übergroße Bissen bevorzugt an einer von drei in der folgenden Abbildung dargestellten, physiologischen Engstellen stecken: Die obere befindet sich am Übergang vom Rachen in die Speiseröhre, dem sogenannten „Ösophagusmund“, der sich auf Höhe des Unterrandes des Ringknorpels findet. Die mittlere Enge entsteht durch die Anlagerung des Aortenbogens und die untere Einengung liegt etwa 1-2 cm vor der Mündung in den Magen beim Durchtritt durch das Zwerchfell [Lippert 2003].

Abbildung 1: Anatomie des Ösophagus (nach Berghaus 1996, Renz-Polster 2001, Lippert 2003)



Dargestellt ist die Anatomie der Speiseröhre mit ihren drei physiologischen Engstellen am „Ösophagumund“, am Aortenbogen und beim Durchtritt durch das Zwerchfell.

Die Muskulatur des oberen Ösophagusdrittels ist quergestreift, im unteren Drittel ist sie glatt. Das mittlere Drittel zeigt einen Übergang beider Muskeltypen [Deetjen 1999, Schmidt 2000, Klink 2001]. Diese Anordnung entspricht einer somatomotorischen Innervation des oberen und einer autonom, viszeromotorischen Innervation des restlichen Ösophagus. Das elementare Bewegungsmuster, das im gesamten Magen-/Darmtrakt den Vorschub des Chymus gewährleistet, ist die Peristaltik. Ihre neurale Regulation erfolgt über das enterale Nervensystem (ENS) [Deetjen 1999, Schmidt 2000]. Im Ösophagus unterscheidet man die primäre Peristaltik, eine Druckwelle, die als Fortleitung des willkürlichen Schluckens entsteht, und die sekundäre Peristaltik, die infolge einer lokalen Wanddehnung durch Fremdkörper auftritt und dem Transport steckengebliebener Nahrungsreste dient [Deetjen 1999, Schmidt 2000, Klink 2001]. Die peristaltische Welle im Ösophagus erfasst jeweils ein Kontraktionsareal von zwei bis vier cm Länge, schreitet mit einer Geschwindigkeit von zwei bis vier cm/sec nach unten fort und erreicht den unteren Ösophagussphinkter nach ungefähr neun Sekunden [Schmidt 2000].

1.2.1. Ätiologie von Ösophagus-Motilitätsstörungen

Motilitätsstörungen des Ösophagus werden einerseits auf Erkrankungen der Muskulatur, andererseits auf Fehlfunktion der nervalen und/oder humoralen Kontrollmechanismen zurückgeführt [Tatsch 2003].

Allgemein wird zwischen primären und sekundären Motilitätsstörungen unterschieden. Sekundäre Motilitätsstörungen kommen bei Erkrankungen des Ösophagus mit fassbaren strukturellen Läsionen, wie etwa bei der Refluxkrankheit, der Ösophagitis, Neoplasien, Hernien, Divertikeln und Strikturen vor, häufiger jedoch sind sie Ausdruck einer Organbeteiligung im Rahmen von Systemerkrankungen. Beispiele hierfür sind:

1. metabolische Erkrankungen (Diabetes mellitus, Alkoholabusus, Amyloidose)

2. Kollagenosen (progressiv systemische Sklerose, Lupus erythematodes, Polymyositis/Dermatomyositis, rheumatoide Arthritis)

3. Neuro-/Muskuläre Krankheiten (Myasthenia gravis, Myotonia dystrophica, Morbus Parkinson/Wilson, Chorea Huntington, Poliomyelitis, amyotrophische Lateralsklerose) und andere Erkrankungen bzw. Störungen (z.B.: Thyreotoxikose/Myxödem, Presbyösophagus, pharmakologische Induktion).

Funktionsstörungen, die sich nicht auf derartige Ursachen zurückführen lassen, werden der Gruppe primärer Motilitätsstörungen (Achalasie, diffuser Ösophagospasmus, Nussknacker-Ösophagus, unspezifische Störungen) zugeordnet [Tatsch 2003].

1.2.2. Klinische Symptomatik von Ösophagus-Motilitätsstörungen

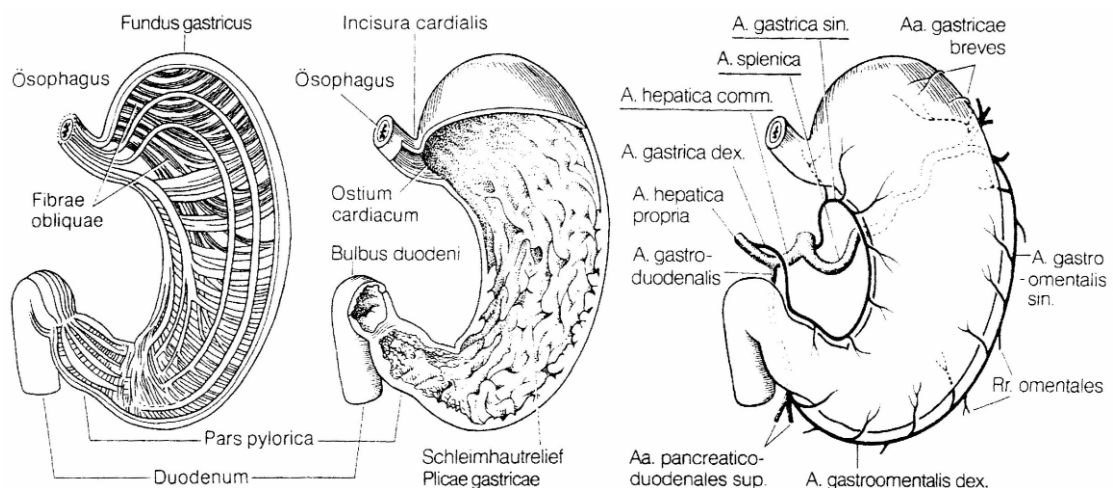
Die klinischen Symptome für Störungen der Ösophagusmotilität sind Dysphagie, Regurgitation und Thoraxschmerz. Je nach Charakter der Störung können weitere Beschwerden wie Sodbrennen, Aspiration, Gewichtsverlust etc. hinzutreten [Menin 1980, Powitzky 2003, Tatsch 2003]. Bedauerlicherweise ist die klinische Symptomatik oft mehrdeutig, so dass anhand des Beschwerdebildes allein nur selten eine Diagnosestellung möglich ist [Tatsch 2003].

1.3. Anatomie und Physiologie des Magens

Die Magenentleerung ist Folge komplexer motorischer Phänomene.

Der Magen ist ein schlauchartiges, j-förmiges Hohlorgan im oberen Abdomen, zwischen Ösophagus und Duodenum. Die folgende Abbildung veranschaulicht die Anatomie des Magens, seine Muskulatur, Schleimhaut und Gefäßversorgung.

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Magens (Muskulatur, Schleimhautrelief, Magenarterien) (nach Schiebler 1999)



Zur Darstellung gelangen der anatomische Aufbau des Magens, der Verlauf seiner Muskelfasern, das Schleimhautrelief, sowie seine arterielle Gefäßversorgung.

Er hat drei Hauptaufgaben: Zum Ersten ist er Speicherorgan für Nahrung, die dann sukzessive zerkleinert, angedaut und in kleinen Portionen in das Duodenum zur weiteren Verwertung abgegeben wird [Lippert 2003, Deetjen 1999, Read 1989, Hausmann 1995, Urbain 1995 A, Linke 1997 A, Koop 2001, Simonian 2004]. Zweitens verdaut er bestimmte Nahrungsbestandteile mittels eigener Enzyme, wie z.B. Pepsin vor, und zerkleinert mechanisch große Nahrungsbrocken in kleinere Partikel, welche in Kombination mit der Sekretion von Magensaft eine semiliquide Mixtur, den Chymus, ergeben [Deetjen 1999, Schmidt 2000, Urbain 1995 A, Linke 1997 A]. Und zum Dritten kontrolliert er die Entleerung des Mageninhalts in das Duodenum, sobald die Mahlzeit homogenisiert ist und die Nahrungspartikel einen Durchmesser von

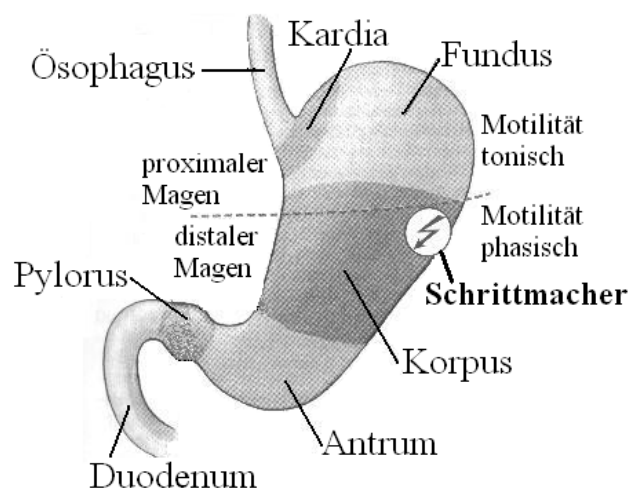
kleiner zwei mm erreicht haben [Deetjen 1999, Schmidt 2000, Leb 1993, Urbain 1995 A, Linke 1997 A].

Außerdem tötet der Magen durch seine Säure fast alle Mikroorganismen ab, da diese meist in niedrigem pH nicht überlebensfähig sind [Koop 2001].

Anatomisch teilt sich der Magen, wie aus Abbildung 3 ersichtlich, in drei Regionen auf: den Fundus (proximaler Teil zum gastroösophagealen Übergang), den Corpus (zwischen gastroösophagealem Übergang und Incisura angularis) und das Antrum (zwischen Incisura angularis und Duodenum) [Read 1989, Urbain 1995 A].

Physiologisch besteht der Magen, entsprechend den beiden Hauptaufgaben (Speicherung und Zerkleinerung) aus zwei integrierten, aber elektromechanisch deutlich zu unterscheidenden Teilen, dargestellt in Abbildung 3. Der obere Abschnitt umfasst Kardie, Fundus und proximales Corpusdrittel. Der untere Teil besteht aus mittlerem und distalem Corpus, Antrum und Pylorus [Stacher 1992, Urbain 1995 A und B, Linke 1997 A, Schiebler 1999, Klink 2001].

Abbildung 3: Anatomische und funktionelle Gliederung des Magens (nach Klink 2001, Siewert 2001)



Zur Darstellung kommt die anatomische Dreiteilung des Magens in Fundus, Corpus und Antrum, die physiologische Zweiteilung in proximalen und distalen Magenabschnitt, sowie die Schrittmacherregion für die gastrale Aktivität.

1.3.1. Proximaler Magenabschnitt

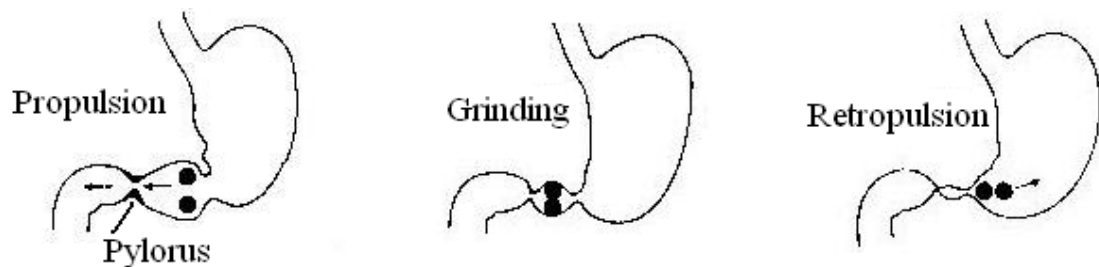
Um der Funktion als Speicherorgan für feste und flüssige Nahrung gerecht zu werden, hat der proximale Magen die Fähigkeit, auf Volumenzuwachs mit einer Relaxation der Muskulatur zu reagieren, wodurch es trotz einer Volumenzunahme von über zwei Litern zu keinem Anstieg des intramuralen Druckes kommt. Dieser Mechanismus erfolgt sowohl rezeptorvermittelt über vagale Fasern, die durch den Schluckakt erregt werden (rezeptive Relaxation), als auch über eine direkte Dehnung der Muskelfasern des Magens (gastrale Akkomodation) [Urbain 1995 A, Linke 1997 A, Schiebler 1999, Schmidt 2000, Klinker 2001, Siewert 2003, Linke 2003 A, Lee 2004, Simonian 2004]. Durch eine darauffolgende langsame tonische Kontraktion des proximalen Magens wird der Mageninhalt in die distalen Magenabschnitte gepresst, um dort zerkleinert zu werden [Linke 1997 A, Schmidt 2000, Klinker 2001, Linke 2003 A, Mariani 2004, Simonian 2004].

1.3.2. Distaler Magenabschnitt

Im Unterschied zum proximalen Magenanteil kann sich der distale Teil, ebenso wie Dünn- und Dickdarm rasch phasisch kontrahieren, was ähnlich wie beim Herzen durch die regelmäßige, rhythmische Tätigkeit eines elektrischen Schrittmachers bewirkt wird. Für diesen an der großen Krümmung am Übergang vom proximalen zum distalen Magenabschnitt lokalisierten Schrittmacher sind elektrographisch Potentialschwankungen von drei bis vier Impulsen pro Minute nachweisbar. Für die Generierung eines Aktionspotentials und somit einer Kontraktionswelle ist aber ein zusätzlicher Reiz, der durch die Nahrungsaufnahme gesetzt wird und nervaler (N. vagus) oder aber hormoneller (z.B. Gastrin) Art sein kann, nötig [Linke 1997 A, Schmidt 2000, Klinker 2001, Mariani 2004]. Im distalen Magen breiten sich diese phasischen Kontraktionen in Form von ringförmigen Einschnürungen der Magenwand nach distal zum Antrum aus. Je näher die peristaltische Welle dem Pylorus kommt, desto stärker engt sie das Magenumen ein, jedoch ohne es komplett zu verschließen [Jones 1995, Urbain 1995 A, Linke 1997 A, Schmidt 2000, Koop 2001]. Wenn nun

der Nahrungsbrei gegen den verschlossenen Pylorus gepresst und wieder ins Antrum zurückgeworfen wird, entstehen bei einem Druck von über 100 mmHg Scherkräfte, welche die Nahrungspartikel zerreißen („Antrummühle“). Haben diese Partikel nach mehrmaliger Wiederholung einen Durchmesser von 0,1 mm erreicht, kann das „Pylorus-Sieb“, wie in der folgenden schematischen Darstellung gezeigt, überwunden werden und der Speisenbrei gelangt in den Zwölffingerdarm [Linke 1997 A, Schmidt 2000, Klinker 2001, Lee 2004].

Abbildung 4: Zerkleinerung fester Nahrungspartikel (nach Read 1989, Deetjen 1999)



Darstellung der „Antrummühle“: Die Nahrungspartikel werden mehrfach gegen den verschlossenen Pylorus gepresst (Propulsion) und wieder ins Antrum zurückgeworfen (Retropulsion), bis sie nach ausreichender Zerkleinerung durch die wirkenden Scherkräfte (Grinding) den Pylorus passieren können.

Diese gastrale Motilität lässt sich szintigraphisch auf nicht invasivem Wege erfassen [Ham 1995, Linke 1997 A, Linke 2000, Bonapace 2000, Simonian 2004]. Somit kann man Störungen der Motilität des Magens, die zur gastroösophagealen Refluxkrankheit führen können, mittels Szintigraphie detektieren und analysieren.

1.4. Ätiologische Faktoren für die Entstehung der GERD

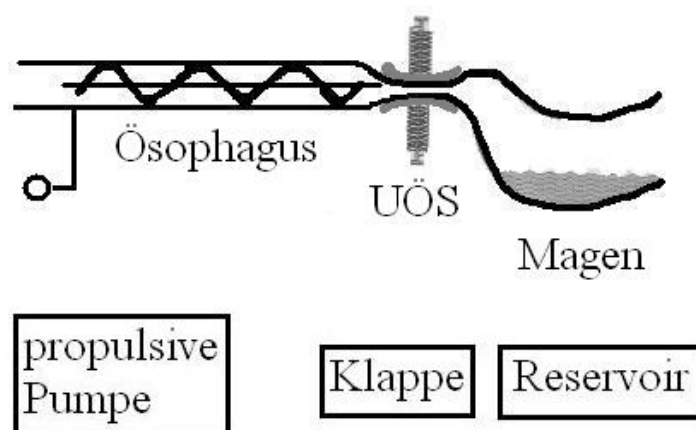
Als prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer GERD gelten Übergewicht und Schwangerschaft, sowie alle anderen Umstände, die mit einer Erhöhung des intraabdominellen Druckes einhergehen. Außerdem relevant sind Nikotin- und

Alkoholabusus, sowie der Genuss von fetthaltigen Nahrungsmitteln, stark sauren Fruchtsäften, sauren Speisen und Süßspeisen, wobei nur die Assoziation der Refluxkrankheit mit der Adipositas sowie dem Nikotinabusus gesichert sind [Meining 1998, Nilsson 2003, Murray 2003].

1.5. Pathogenese der Refluxkrankheit

Die Pathogenese der Refluxkrankheit ist entgegen früherer Anschauungen, als man den unteren Ösophagussphinkter (UÖS) als die einzig entscheidende Barriere gegen Rückfluss von Mageninhalten ansah, ein multifaktorielles Modell [Richter 1982, Tolia 1990, Lundell 1996, Viljakka 1999, Holzinger 2001, Herculano 2004, Fockens 2004, Tack 2005]. Die gastroösophageale Antireflux-Barriere hängt, wie in der folgenden Abbildung gezeigt, von der Interaktion mindestens dreier Komponenten ab: einem Klappenmechanismus (UÖS), einer propulsiven Pumpe (Ösophagus) und einem Reservoir (Magen) [E.A.E.S. 1997, Velanovich 1998, Estevao-Costa 2001].

Abbildung 5: Antirefluxmechanismen (nach Berchtold 2001)



Schematische Darstellung des multifaktoriellen Modells der Antireflux-Barriere, bestehend aus den drei Komponenten tubulärer Ösophagus, unterer Ösophagus-Sphinkter und Magen.

Folglich verhindern beim Gesunden nach heutiger Auffassung der UÖS sowie die zeitgerechte Entleerung des Mageninhalts nach aboral einen vermehrten Reflux von Mageninhalt. Die regelrecht ablaufende gastroduodenale Funktion und die Selbstreinigungsfunktion der tubulären Speiseröhre stellen mittels geregelter Kontraktionen auch bei gelegentlich physiologisch auftretenden Refluxepisoden wesentliche Antirefluxmechanismen dar [Meining 1998, Klink 2001, Tack 2005].

1.5.1. Unterer Ösophagussphinkter

Bei einem normalen Individuum existiert wegen des positiven intraabdominellen Druckes und des negativen Druckes im Thoraxraum ein positiver Druck-Gradient über der gastroösophagealen Verbindung, der einen Antirefluxmechanismus notwendig macht, um den Mageninhalt am Übertritt in den Ösophagus zu hindern [Fisher 1978, Meining 1998, Avidan 2002]. Diese Verbindung zwischen Ösophagus und Magen ist gekennzeichnet durch eine Zone mit erhöhtem Druck, die als unterer Ösophagussphinkter bezeichnet wird, welcher die Abschlussfunktion nicht durch einen zirkulären Sphinkter, sondern durch ein speziell angeordnetes Muskelfasersystem im Sinne eines angiomuskulären Dehnverschlusses erbringt [Fisher 1978, Kunz 1983]. Die Muskulatur des Ösophagus besteht aus schraubenförmig angeordneten Schräg-Längsfasern, die im Bereich der Verschlusszone des terminalen Ösophagus in annähernd horizontale Richtung umbiegen. Dieses gleichzeitig unter einer Längsspannung stehende Muskelsystem bewirkt im Ruhezustand zusammen mit den transmural abflusslosen submucösen Venen die Verschlussfunktion. Die Kontraktion der Muskelfasern resultiert in einer Öffnung des Abschlussessegmentes. Hierbei scheint es sich um ein regulierendes System, nicht jedoch um einen absoluten Sphinkter zu handeln, wodurch sich das Auftreten des gastroösophagealen Reflux auch beim Gesunden erklärt [Kunz 1983].

Trotz der unbestritten multifaktoriellen Pathogenese ist der vorherrschende Gedanke für die Entstehung der Refluxerkrankung eine vorübergehende Relaxation des UÖS, welche vor allem postprandial aufgrund der Dehnung des Magens auftritt [Allen 1996, Özcan 2001, Kahrilas 2001, Sifrim 2001, Arora 2003, Vinjirayer 2003, Herculano 2004, Tack 2005]. Der Ruhetonus des UÖS kann auch durch Anticholinergika,

Nitrate, Kalziumantagonisten, Glukagon, Fettsäuren, Triglyzeride, Alkohol und Nikotin herabgesetzt werden, wodurch ein Reflux begünstigt wird [Schumpelick 2000]. Bezüglich der Sphinkter-Kontraktilitätsstörung werden nach manometrischen Befunden drei verschiedene Typen differenziert:

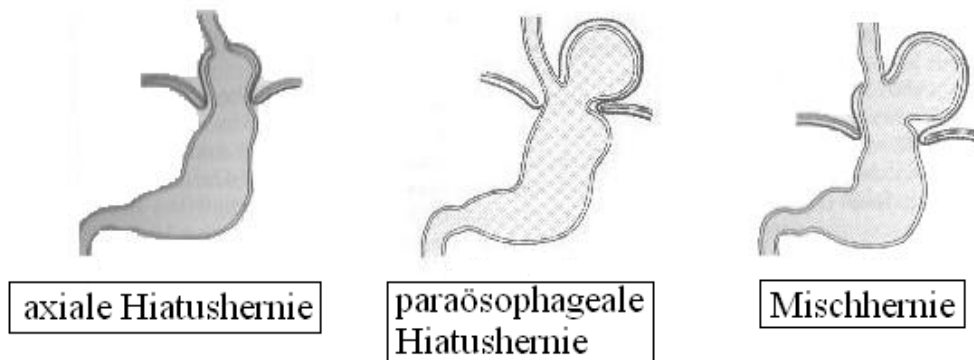
- 1.) spontane passagere Sphinkterrelaxationen ohne Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme oder Schluckakt;
- 2.) permanent erniedrigter Sphinktertonus: bereits geringe gastrale Druckerhöhungen führen zu Reflux;
- 3.) atonischer Sphinkter mit völligem Verlust der gastroösophagealen Barriere und permanentem Reflux [Nilius 1995, Kahrilas 1998].

Bei Patienten mit einer Hiatus Hernie (HH) fand man die Korrelation, dass je größer das Ausmaß des gastroösophagealen Reflux ist, desto geringer der Ruhedruck des UÖS und die Amplitude der ösophagealen Peristaltik sind [Kasapidis 1995]. Die Beziehung zwischen dem Vorhandensein einer HH und der GERD wurde allerdings in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert. So wurde teils behauptet, dass in beinahe allen Fällen von Ösophagitis eine HH gefunden werden kann, aber auch, dass diese anscheinend keinen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit des UÖS hat [Kaul 1986]. Festzustellen bleibt allerdings, dass die gastroösophageale Refluxerkrankung in über 80 % der Fälle mit einer meist axialen HH kombiniert ist [Laws 1997, Vogelbach 1998, Siewert 2001]. Man unterscheidet bei den Zwerchfellhernien drei Formen, diese sind in Abbildung 6 dargestellt:

- 1.) die axiale Gleithernie liegt in der Achse des Ösophagus, hier gleitet die Kardia in den Thorax, weshalb die axiale Hernie zur Beeinträchtigung des UÖS und somit häufig zu Reflux führt.
- 2.) die paraösophagealen HH liegt neben dem Ösophagus und besteht aus Magenfundus. Die Kardia liegt bei dieser Form an normaler Stelle.
- 3.) Mischhernien sind zusammengesetzt aus Gleit- und paraösophagealen Hernien [Müller 2004/05].

Unstrittig ist heute auch der Zusammenhang einer HH mit den Symptomen einer GERD, mit einem längerem Säure-Kontakt der Speiseröhre und mit einem höheren Schweregrad der Ösophagitis [Kahrilas 2000, Van Herwaarden 2000, Tack 2005]. Außerdem hat sich das Vorhandensein einer HH als stärkster Prädiktor für den Schweregrad der Ösophagitis herausgestellt [Avidan 2002].

Abbildung 6: Klassifikation der Hiatushernien (nach Berchtold 2001)



Bei der axialen HH, die in der Achse des Ösophagus liegt, gleitet die Kardia in den Thoraxraum und kann so durch eine Beeinträchtigung des UÖS zu Reflux führen.

Die paraösophageale Hernie liegt neben dem Ösophagus. Der Magenfundus tritt in den Thorax, die Kardia bleibt an normaler Stelle. Die Schließfunktion bleibt normal, keine Refluxzeichen.

Mischhernie: zusammengesetzt aus axialer und paraösophagealer Hernie.

1.5.2. Selbstreinigungsfunktion des tubulären Ösophagus

Ungefähr die Hälfte aller Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit haben eine pathologisch langsame ösophageale Selbstreinigungsfunktion (Clearance) [Tack 2005]. Besteht eine ungenügende Clearance der tubulären Speiseröhre, so erhöht sich die Expositionszeit für regurgitierten Mageninhalt, Säure, Pepsin oder Gallensäuren, wobei der Schweregrad der Krankheit sich proportional zur Dauer der Einwirkung von Magensaft auf den Ösophagus verhält [Velanovich 1998, Bianchi Porro 1998, Siewert 2001]. Die Exposition mit diesen Substanzen ändert Potential-Differenzen über der ösophagealen Mukosa, für welche eine enge Verbindung mit histologisch feststellbarer Schädigung besteht. Voraussetzung für eine effektive ösophageale Clearance ist eine koordiniert ablaufende sekundäre Peristaltik, welche durch Distension oder chemische Reizung eingeleitet wird (Meining 1998, Allen 1996, Richter 1982).

1.5.3. Magenfunktionsstörungen

Obwohl eine verzögerte Magen-Entleerung in enger Korrelation mit schwerem Reflux und Ösophagitis steht, ist noch nicht geklärt, ob die verlangsamte Magenentleerung Ursache für den pathologischen Reflux ist, oder ob die periösophageale Entzündung infolge der Reflux-Ösophagitis die vagale Nerven Funktion hemmt und somit die Magen-Entleerung hindert [Skinner 1985].

Funktionsstörungen des Magens mit konsekutiv vermehrtem Reflux sind im Wesentlichen die verzögerte Magenentleerung, einschließlich Magendilatation mit Erhöhung des intragastralen Druckes, sowie die Hypersekretion von Magensäure [Meining 1998, Vinjirayer 2003, Mariani 2004].

1.5.4. Weitere pathogenetische Faktoren

Bei der nicht erosiven Refluxkrankheit liegt eventuell eine andere pathogenetische Ursache zugrunde. Diskutiert wird hier eine Hypersensitivität der unteren Speiseröhre gegenüber kurzen Refluxepisoden, die den Ösophagus nicht zu schädigen vermögen. Diese Überempfindlichkeit der Speiseröhre wird womöglich auch durch Helicobacter-Pylori-induzierte Entzündungs- Mediatoren hervorgerufen [Jonaitis 2004]. Außer Infektionen mit Helicobacter Pylori scheint auch das weibliche Geschlecht ein signifikanter Prädiktor der NERD zu sein [Jonaitis 2004].

1.5.5. Sekundäre Refluxkrankheit

Eine Refluxkrankheit kann auch als Folge einer definierten Grundkrankheit auftreten, wie z.B.: bei Ösophagustumoren, bei Sklerodermie oder etwa bei Hypothyreose, die jeweils zu einer hypomotilen Ösophagusfunktionsstörung führen, oder auch iatrogen etwa bei Magenverweilsonden, nach Ballondilatation, oder nach Fundektomie, um nur einige zu nennen [Berchtold 1994, Nilius 1995].

1.6. Untersuchungsmethoden (technische Untersuchungen)

Reflux gastraler und duodenaler Inhalte über die gastroösophageale Verbindung kann eine Entzündung der ösophagealen Mukosa mit den entsprechenden Symptomen nach sich ziehen.

In Zweifelsfällen und vor antirefluxchirurgischen Eingriffen sollte ein Reflux objektiviert und dessen Ursache abgeklärt werden [v. Schrenck 2000].

1.6.1. Endoskopie

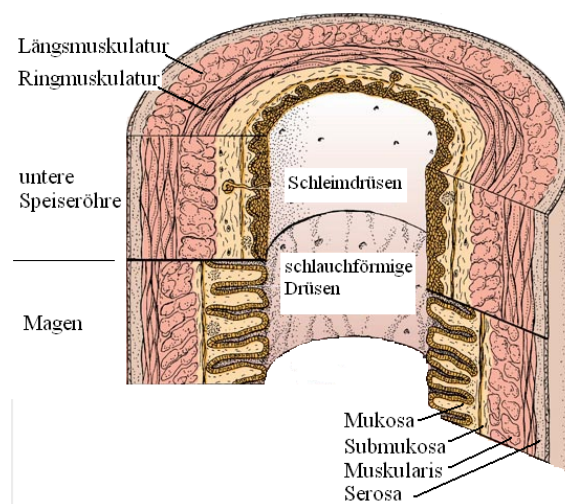
In der Regel ist die Endoskopie die erste Untersuchung zum Nachweis einer Refluxösophagitis und Goldstandard zur Klassifizierung des Schweregrades [Fung 1985, Nilius 1995, Galmiche 1998, DeVault 1999, Kao 2000, Schindlbeck 2003, Hsu 2003, Koop 2005]. Auch zur Diagnosestellung eines Barrett-Ösophagus mittels Biopsie und zum Nachweis von Hernien und Divertikeln wird die Endoskopie herangezogen [v. Schrenck 2000]. Obwohl die radiologische Darstellung des Ösophagus weiterhin zur nichtinvasiven Objektivierung von Ösophagus-Veränderungen, also unter Umgehung von Endoskopie und Manometrie, und bei Symptomen der Obstruktion indiziert ist, hat die Endoskopie die radiologische Diagnostik in vielen westlichen Ländern ersetzt, da sie eine direkte Inspektion der Mukosa erlaubt und die Möglichkeit von Biopsien bietet, falls man maligne Veränderungen befürchtet [Klein 1995, Galmiche 1998, v. Schrenck 2000].

1.6.1.1. Nicht- erosive Refluxkrankheit

Da mehr als die Hälfte der Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit keine endoskopischen Veränderungen zeigen, sollte bei einem negativen Endoskopie-Befund in Verbindung mit Reflux-typischen Symptomen das Vorhandensein einer nicht-erosiven Refluxkrankheit, der häufigsten Manifestation der GERD (bis zu 70%),

in Betracht gezogen werden [Martinez 2003, Kiesslich 2004, Emerenziani 2005 B]. Üblicherweise wird die NERD definiert durch die klassischen Symptome der Refluxkrankheit (Sodbrennen und Regurgitation), die regelmäßig die normale tägliche Aktivität beeinträchtigen, ohne dass jedoch mittels Endoskopie Läsionen im unteren Ösophagus feststellbar wären [Fass 2001, Martinez 2003, Jonaitis 2004, Koop 2005]. Durch die Entwicklung neuer hochauflösender Endoskope verbesserten sich allerdings die endoskopischen Möglichkeiten, so dass nun durch Vergrößerungen um das 150-fache mehr Details der ösophagealen Schleimhaut erkennbar gemacht werden. Hierdurch ist zum Teil schon eine minimal change Ösophagitis feststellbar, welche sich durch vaskuläre Injektionen, vaskuläre Spots über der Z-Linie, villöse Mukosa-Oberflächen und Inseln von Squamosa-Zell-Epithelien unterhalb der Z-Linie darstellt [Kiesslich 2004]. Durch Abbildung 7 soll der Wandaufbau von Speiseröhre und Magen mit gleicher Abfolge, jedoch unterschiedlicher Ausprägung der verschiedenen Schichten (Mukosa, Submukosa, Muskularis mit Ring- und Längsmuskulatur und Serosa,) verdeutlicht werden.

Abbildung 7: Wandaufbau von Speiseröhre und Magen (nach Lippert 2003)



Schematisierte Darstellung des Wandaufbaus von Magen und Speiseröhre, wobei vor allem die unterschiedliche Form des Schleimhautreliefs auffällt.

Die endoskopische Betrachtung der Speiseröhre gibt Auskunft über das Stadium der Refluxkrankheit. Bei dieser Untersuchung kann der momentane Zustand der

Ösophagusschleimhaut beurteilt werden. Dem phasenhaften Verlauf der GERD entsprechend, findet man vom pathologischen (symptomatischen) Reflux ohne fassbare Schleimhaut-Läsionen bis hin zu den Komplikationen der Refluxösophagitis alle Ausprägungsgrade [Nilius 1995].

1.6.1.2. Grading

Ösophagitis-Grading-Systeme werden benutzt, um die Schädigung der Ösophagusschleimhaut zu graduieren. Sie können aber die Krankheit selbst nur schlecht bewerten, da kein linearer Zusammenhang zwischen Grad der Schädigung bzw. Ösophagitis-Stadium und der Schwere der Symptome der Refluxkrankheit besteht [E.A.E.S. 1997, Dancygier 1998, Duffy 2003, Koop 2005].

Folgende Ösophagitis-Grading-Systeme sind bekannt:

- **Savary und Miller**

Die in Europa übliche endoskopische Graduierung nach Savary und Miller erfasst Art und Ausbreitung refluxbedingter Läsionen [Nilius 1995, Galmiche 1998, Avidan 2002]. Abbildung 8 zeigt eine schematische Darstellung der verschiedenen Stadien.

0: Refluxkrankheit ohne Ösophagitis

1: umschriebene Erosionen

a) nicht fibrinbelegt

b) mit Fibrinbelägen

2: konfluierende Erosionen

a) nicht fibrinbelegt

b) mit Fibrinbelägen

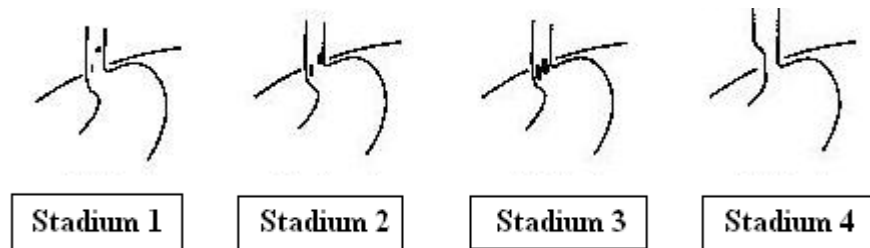
3: zirkumferenzielle Erosion

4: Komplikationen (Ulkus, Stenose) [Dancygier 1998, Siewert 2001].

Ein Barrett-Ösophagus wird separat erfasst! [Koop 2001].

Während die Stadien 1 bis 2 ad integrum abheilen können, ist bei Grad 4 eine irreversible Narbenbildung erfolgt [Berchtold 1994].

Abbildung 8: Klassifikation der Refluxösophagitis nach Savary und Miller (nach Dancygier 1998)



Die endoskopische Graduierung nach Savary und Miller unterscheidet nach Art und Ausprägung der refluxbedingten Läsionen vier Stadien der Refluxösophagitis:

Stadium 1 zeigt umschriebene Läsionen, in Stadium 2 konfluieren diese Läsionen, bis sich in Stadium 3 zirkumferenzielle Läsionen und in Stadium 4 Komplikationen wie Ulkus und Stenose zeigen.

Einer der Hauptnachteile der Savary-Miller Einteilung ist die Überschneidung zwischen Ösophagitis-Grading und den Komplikationen der Refluxkrankheit [Galmiche 1998].

- **MUSE-Klassifikation**

Ein weiteres klassisches Schema stellt die MUSE-Klassifikation dar:

M = Metaplasie

0 = fehlend 1 = finger-/ zungenförmig 2 = ausgedehnt

U = Ulkus

0 = fehlend 1 = Größe < 1cm 2 = Größe > 1cm

S = Stenose

0 = fehlend 1 = mit Endoskop passierbar 2 = unpassierbar

E = Erosion

0 = fehlend 1 = umschrieben 2 = konfluierend

[Koop 2001].

- **Los-Angeles-Klassifikation**

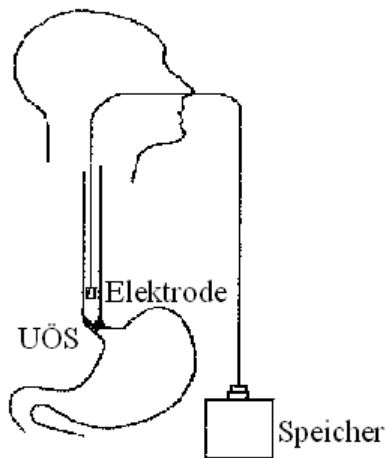
Ein neues Klassifikations System ist die Los-Angeles-Klassifikation, die jedoch noch diskutiert wird [Galmiche 1998].

Grad A	Eine oder mehrere Erosionen begrenzt auf die Mukosa, keine länger als 5mm
Grad B	Eine auf die Mukosa begrenzte Erosion größer als 5mm, nicht konfluierend
Grad C	Eine konfluierende, aber nicht zirkuläre Erosion der Mukosa
Grad D	Zirkuläre Erosion der Mukosa [Galmiche 1998].

1.6.2. pH-Metrie

Die ösophageale pH-Metrie ist das älteste Verfahren in der Diagnose von GERD. Sie begann 1884 als Reichmann einen Schwamm in den Ösophagus eines Patienten mit Sodbrennen einführte und zeigte, dass er nach dem Herausziehen Säure enthielt [Vandenplas 1990]. Heute dient sie der Objektivierung und Quantifizierung eines gastroösophagealen Säurereflux [Kahrilas 2001, Schindlbeck 2003, Emerenziani 2005 A, Koop 2005]. Sie bietet die Möglichkeit, auch die endoskopisch negative Refluxkrankheit mit hoher Zuverlässigkeit zu diagnostizieren [Saß 1997, Schindlbeck 2003, Kiesslich 2004, Emerenziani 2005 A]. Der intraösophageale pH wird mit einer pH-Elektrode gemessen, welche nasal eingeführt und oberhalb des UÖS platziert wird [Eckardt 1999, Sifrim 2001, Schindlbeck 2003, Vinjirayer 2003, Spechler 2004, Fletcher 2004, Milkes 2004, Mariani 2004, Emerenziani 2005 A]. Abbildung 9 stellt einen schematischen Aufbau der pH-Messung dar. Die pH-Werte werden kontinuierlich in einem portablen Speicher abgelegt und nach Abschluss der Untersuchungen mit Hilfe eines Computerprogramms analysiert.

Abbildung 9: 24-Stunden-pH-Metrie (nach Schindlbeck 2003)



Über eine nasal eingeführte pH-Elektrode, die oberhalb des UÖS platziert wird, werden kontinuierlich pH-Werte in einem portablen Speicher abgelegt, die nach Abschluss der Untersuchung analysiert werden.

Diese tragbaren Geräte ermöglichen Messungen unter ambulanten Bedingungen, welche dem Alltagsrhythmus des Patienten sehr nahe kommen und damit repräsentative und reproduzierbare Daten ergeben [Schwizer 1993, Eckardt 1999, Schindlbeck 2003, Milkes 2004].

Die pH-Metrie ist dann indiziert, wenn der Reflux in unklaren Fällen oder vor operativen Eingriffen objektiviert werden soll [v. Schrenck 2000, Knippig 2001, Schindlbeck 2003]. Die Langzeit-pH-Metrie über 24 Stunden hinweg mit einer im distalen Ösophagus platzierten Messsonde ist die beste Methode um Refluxepisoden zu objektivieren (pH Abfall unter 4,0) [Schwizer 1993, Nilius 1995, Saß 1997, Schindlbeck 2003]. Sie erlaubt die Beurteilung einer pathologisch verlängerten Kontaktzeit zwischen Regurgitat und Ösophaguskosa, und ist als etablierte Methode in der Diagnostik des gastroösophagealen Reflux anerkannt [Isaacs 1990, Classen 1993]. Indiziert ist die pH-Metrie bei persistierenden Refluxsymptomen ohne Refluxösophagitis, bei atypischen retrosternalen Schmerzen, bei unauffälligen Endoskopie- oder Röntgen- Befunden und Ausschluss extraösophagealer Ursachen, außerdem bei respiratorischen Beschwerden und vor geplanter Antirefluxoperation [Nilius 1995, DeVault 1999, Khajanchee 2004, Koop 2005].

Die 24-Stunden-pH-Metrie des Magens misst die intragastrale Azidität während eines zirkadianen Rhythmus [Classen 1993]. Trotz der offensichtlichen Vorteile der intraösophagealen pH-Messung stößt auch diese an ihre Grenzen:

Erstens werden Reflux Episoden, die sich während des Clearing-Prozesses ereignen, nicht erkannt, da der pH bereits bei Werten unter 4 liegt [Shay 1991, Shay 2003]. Ein herkömmliches Säure Reflux-Event bezeichnet einen Abfall auf einen $\text{pH} < 4$ [Shay 2003, Shay 2005]. Ein nicht traditionelles Säure Reflux-Event ist Re-Reflux von angesäuertem Mageninhalt in den Ösophagus, während dieses Clearing Intervalls in dem der pH in Folge eines klassischen Reflux-Ereignisses kleiner als 4 ist [Shay 2003, Shay 2005].

Zweitens erkennt die pH-Metrie kein Reflux-Event in der frühen postprandialen Periode, weil hier der saure Mageninhalt durch die Mahlzeit gepuffert wird, und somit nicht jeder Rückfluß von Speisebrei mit einer Erniedrigung des pH-Wertes einhergeht [Shay 1991, Washington 1993].

Drittens kann mittels pH-Metrie nicht unterschieden werden, ob während eines Reflux-Ereignisses mehrere Liter eines sauren Mageninhaltes in den Ösophagus zurückfließen, oder ob es sich nur um wenige Milliliter handelt [Shay 2005, Emerenziani 2005 A].

Zur Lösung dieser Probleme könnte die Entwicklung eines kombinierten ambulanten Systems beitragen, das gleichzeitig zur pH-Messung einen Volumen Rückfluss erkennt [Shay 2003, Shay 2005, Emerenziani 2005 A].

1.6.3. Manometrie des Ösophagus

Manometrische Untersuchungen des Ösophagus haben seit ihren Anfängen 1883 einen hohen Stellenwert [Wallace 1990]. Sie erlauben die Objektivierung der beiden häufigsten Ursachen der GERD:

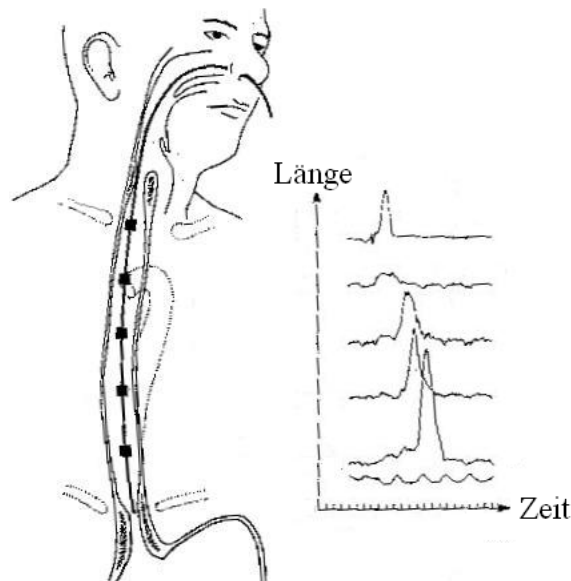
- Insuffizienz des UÖS
- Störungen der Motilität des Ösophaguskorpus

[Schwizer 1993, Klein 1995, v. Schrenck 2000, Knippig 2001].

Die Druckmessung erfolgt mit mehrlumigen Kathetern, welche pro Lumen eine Austrittsöffnung aufweisen. Die einzelnen Kanäle werden kontinuierlich mit Wasser perfundiert und sind mit externen Druckabnehmern (Transducer) verbunden. Steigt der intraösophageale Druck im Bereich einer Austrittsöffnung an, so nimmt auch der Druck im Kapillarsystem zu. Dieser Druck wird vom externen Druckabnehmer in ein

elektrisches Signal umgewandelt und aufgezeichnet. Zur schematisierten Darstellung kommt das Verfahren der Manometrie in Abbildung 10. Die gleichzeitige Registrierung des Druckes in verschiedenen Abschnitten des Ösophagus ermöglicht die Beurteilung der propulsiven Motorik.

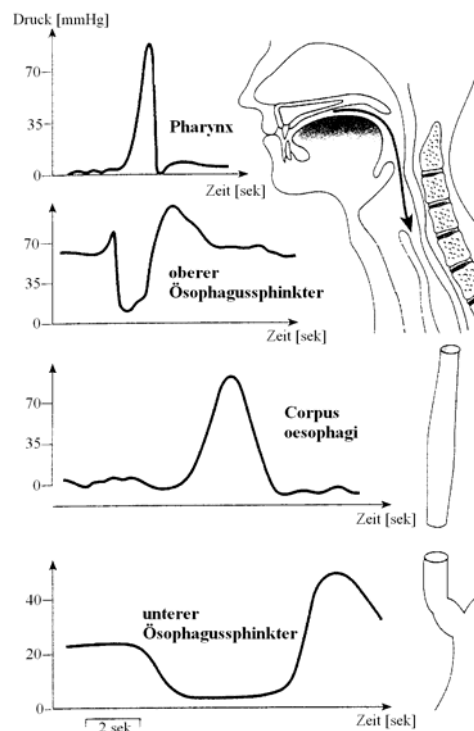
Abbildung 10: Manometrie-Schema (nach Schwizer 1993)



Über einen nasal eingeführten mehrlumigen Katheter, dessen Kanäle jeweils mit externen Druckabnehmern verbunden sind, werden die verschiedenen Drücke in elektrische Signale umgewandelt und aufgezeichnet. So lässt sich durch die gleichzeitige Erfassung des Druckes in den unterschiedlichen Abschnitten der Speiseröhre das Druckprofil und die propulsive Motorik beurteilen.

Durch schrittweises Zurückziehen des nasal oder oral eingeführten und bis in den Magen vorgeschobenen Katheters werden Position, Gesamtlänge und Druckprofil des unteren und oberen Ösophagussphinkters aufgezeichnet [Schwizer 1993]. Eine vergleichende Darstellung der Druckverhältnisse von Pharynx, oberem und unterem Ösophagussphinkter und Corpus ösophagi zeigt Abbildung 11.

Abbildung 11: Druckverhältnisse im Ösophagus (nach Deetjen 1999, Schmidt 2000)



Zur Darstellung gelangten die typischen Druckprofile der einzelnen Abschnitte der Speiseröhre, die den physiologischen Schluckvorgang kennzeichnen.

Von klinischer Bedeutung ist die manometrische Funktionsdiagnostik vor allem bei Verdacht auf Refluxkrankheit ohne Ösophagitis, zum Ausschluss einer sekundären Refluxkrankheit in Folge einer definierten Grunderkrankung, im Rahmen der Vorbereitung zu einem Antirefluxeingriff und zur postoperativen Kontrolle [Classen 1993]. Außerdem ermöglicht die Manometrie eine exakte Platzierung der ph-Metrie Sonde, wozu eine genaue Kenntnis der Lokalisation des UÖS nötig ist [DeVault 1999, Sifrim 2001, Vinjirayer 2003, Mariani 2004]. Eingesetzt werden sollte die Ösophagus-Manometrie bei Verdacht auf funktionelle Erkrankungen der Speiseröhre, insbesondere wenn Symptome wie Globus, Dysphagie, Odynophagie, retrosternaler Druck und Druckschmerz beklagt werden und vorausgegangene Untersuchungen einschließlich Endoskopie und Röntgen unauffällig waren [Classen 1993, Schwizer 1993]. Als Schwäche der Manometrie ist ihre Invasivität anzusehen, welche sich ungünstig auf die Compliance der Patienten auswirken kann [Jones 1995].

1.6.4. Ösophagusszintigraphie

Den ersten Bericht über szintigraphische Untersuchungen der Ösophaguspassage findet man in der 30 Jahre zurückreichenden Literatur [Kazem 1972]. Die Funktionsszintigraphie des Ösophagus ermöglicht es, den ösophagealen Transport physiologischer Nahrung, z.B. Testspeisen unterschiedlicher Konsistenz, zu quantifizieren [Classen 1993, Fraser 1993, Stotzer 1999]. Sie ist ein nicht-invasives quantifizierendes Verfahren zur Beurteilung der ösophagealen Clearance und Objektivierung einer Störung der Boluspassage durch die Speiseröhre und eignet sich für die Diagnostik von Motilitätsstörungen des tubulären Ösophagus [Özcan 2001, Katschinski 2002, Tatsch 2003]. Für die Diagnostik eines insuffizienten unteren Ösophagussphinkters ist die Manometrie Methode der Wahl. Geht es allerdings um die Funktionsbestimmung des tubulären Ösophagusanteils, ist die Ösophagusszintigraphie anderen Untersuchungen überlegen [Schwizer 1993, Klein 1995, v. Schrenck 2000, Knippig 2001, Tatsch 2003]. Sinnvollerweise folgt hieraus die kombinierte Anwendung beider Verfahren bei komplexen Fragestellungen, wie etwa der präoperativen Diagnostik bei der konservativ und medikamentös nicht zu behebenden Refluxkrankheit.

Um die Sensitivität der Methode noch zu erhöhen, wurde von Tatsch et al. die Mehrfachschlucktechnik beschrieben. Es werden z.B. sechs aufeinanderfolgende Schlucke von flüssigen oder festen Testspeisen aufgezeichnet, aus denen dann ein Summationsbild rekonstruiert wird [Tatsch 1990, Stacher 1992].

Auf die genaue Durchführung der Untersuchung und die Wertigkeit des Verfahrens wird im Methoden-Teil und der Diskussion noch näher eingegangen.

1.6.5. Magenszintigraphie

Ziel der Magenszintigraphie ist die Quantifizierung und Objektivierung der Magenentleerung und Magenfunktion, bzw. der Nachweis entsprechender Funktionsstörungen. Die erste szintigraphische Magenentleerungsbestimmung wurde 1966 von Griffith beschrieben [Griffith 1966, Fisher 1986, Classen 1993, Bennink

1998, Wallace 1990, Fujiwara 1996, Mariani 2004]. Erst der apparative Fortschritt mit Gammakamera und computerisierter Auswertung hat die szintigraphische Bestimmung der Magenentleerung zu einer klinisch anwendbaren Methode werden lassen, die heute als Goldstandard für die Messung der Magenentleerung gilt [Stacher 1992, Classen 1993, Fraser 1993, Bennink 1998, Linke 1999, Kastelik 2002, Lorena 2004]. Als Vorteile szintigraphischer Verfahren gelten die fehlende Invasivität der Methode und somit eine hohe Akzeptanz bei den Patienten, die Verfügbarkeit an vielen Kliniken, die geringe Strahlenexposition und die Tatsache, dass eine physiologische Testspeise Verwendung findet [Seibert 1983, Fisher 1986, Tatsch 1991 (A), Shay 1992, Classen 1993, Klein 1995, Bennink 1998, Donohoe 1999, Mariani 2004].

Über die genaue Durchführung der Untersuchung und den Stellenwert der Methode wird im Methodikteil und der Diskussion noch ausführlicher berichtet.

1.7. Therapieoptionen

Leidet ein Patient unter einem oder mehreren Symptomen der gastroösophagealen Refluxkrankheit, wie Sodbrennen, Regurgitation, Dysphagie, oder etwa Asthma, Heiserkeit und chronischem Husten, so existieren, solange sich die Beschwerden auf GERD zurückführen lassen, mehrere verschiedene Therapieansätze. Als erstes sollte natürlich die konservative Behandlung zum Einsatz kommen. Falls diese zu keinem befriedigendem Ergebnis führt, setzt man als nächstes auf die medikamentöse Therapie. Als letztes Mittel gibt es auch mehrere operative Behandlungsmethoden in der Refluxtherapie.

1.7.1. Diätetische/Konservative Therapie

Diätetische Maßnahmen bei der Anti-Reflux-Therapie bestehen in Nikotin- und Alkoholkarenz (v.a. von hochprozentigem Alkohol) und im Vermeiden fetthaltiger

Nahrungsmittel, Süßspeisen, stark saurer Fruchtsäfte und saurer Speisen. Probates Mittel zur Vermeidung von Refluxattacken ist auch das Schlafen mit erhöhtem Kopfe des Bettes, Vermeidung von beengender Kleidung und Reduzierung eines eventuell vorhandenen Übergewichtes. Diese Verhaltensweisen basieren allerdings lediglich auf ärztlicher Empirie und weniger auf dem wissenschaftlichen Nachweis durch entsprechende Studien [Meining 1998, Vogelbach 1998, Bloomston 1998, DeVault 1999, Trus 1999]. Nur die Assoziation der Refluxkrankheit mit der Adipositas sowie dem Nikotinabusus sind gesichert [Meining 1998, Nilsson 2003, Murray 2003].

1.7.2. Medikamentöse Therapie

In den meisten Fällen jedoch, lässt sich durch das Einhalten entsprechender Verhaltensregeln keine adäquate Linderung oder Heilung der Refluxkrankheit erzielen. Da die Refluxkrankheit zu 80 % chronisch verläuft, ist in diesen Fällen in der Regel eine dauerhafte Therapieindikation gegeben. In Ermangelung einer kausalen Therapie stehen zur symptomatischen Therapie im Wesentlichen zwei Medikamentengruppen zur Verfügung:

1.) *Prokinetika* (z.B.: Cisaprid), welche durch die Erhöhung des Tonus des UÖS und der beschleunigten Passagezeit des Mageninhaltes wirken.

2.) *Antazida* wie H2-Blocker (z.B.: Ranitidin) und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) (z.B.: Omeprazol), die über eine Verringerung der epithelschädigenden Wirkung von Magensäure auf das Plattenepithel des Ösophagus wirken [Mones 1995, Galmiche 1998, Meinung 1998, Bloomston 1998, Holzinger 2001, Fernando 2002, Powitzky 2003].

Zur Heilung akuter Refluxläsionen sind PPI die Medikamente mit der höchsten Effizienz, außerdem ist eine PPI-Erhaltungstherapie hinsichtlich Symptombesserung und Remissionsdauer der Therapie mit Prokinetika oder H2-Blockern signifikant überlegen [Meining 1998, Koop 2005]. Da auch die Langzeittherapie mit PPI bezüglich Nebenwirkungen als bedenkenlos eingestuft wurden, sind diese in der medikamentösen Refluxtherapie anderen Optionen vorzuziehen [Galmiche 1998, Meinung 1998, DeVault 1999, Milkes 2004, Tack 2005, Koop 2005]. Vor dem

Hintergrund, dass Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) gegenüber allen anderen Medikamenten bezogen auf die Linderung der Refluxsymptome überlegen sind, ist der empirische Test für die GERD propagiert worden. Vorteile sind dabei die einfache Durchführung und die geringen Kosten, ein Nachteil besteht darin, dass der Test auf der Beschreibung von Symptomen beruht, die erheblichen inter- und intraindividuellen Schwankungen unterliegen. Wichtig bei dieser probatorischen Basistherapie ist, unklare Fälle in jedem Fall einer weiteren Abklärung mittels Endoskopie und falls nötig auch pH-Metrie und Manometrie zu unterziehen [DeVault 1999, v. Schrenck 2000]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in klaren Fällen die Diagnose anhand der Symptome und deren Besserung nach einer probatorischen Therapie mit PPI gestellt werden kann [Schwizer 1993, DeVault 1999, v. Schrenck 2000]. Normalerweise sprechen die Symptome der Refluxkrankheit gut auf konventionelle Therapie-Ansätze an, andernfalls werden entsprechende Untersuchungen zur Diagnosestellung/-sicherung nötig [Fisher 1976].

1.7.3. Operative Therapie

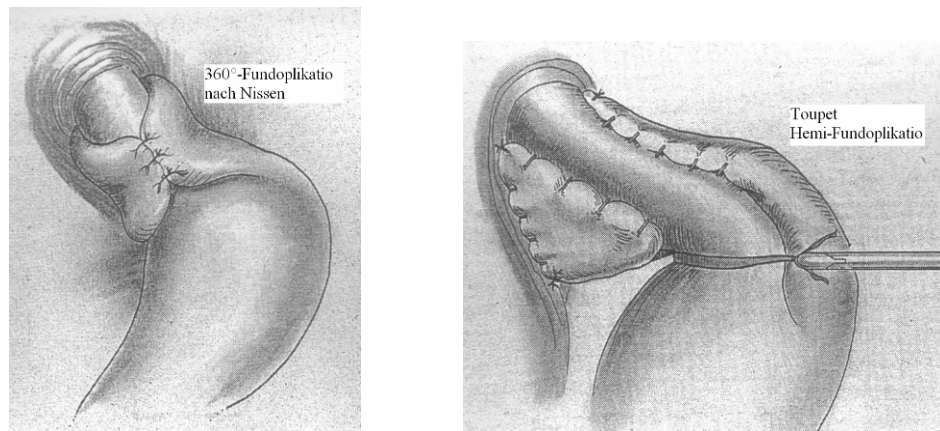
Die ersten Versuche, einen Reflux spezifisch mittels Chirurgie zu behandeln, wurden 1951 von Allison präsentiert [Skinner 1985].

Mit Einführung der PPI in den späten 1980er Jahren verlor die chirurgische Antirefluxtherapie aufgrund der hohen Wirksamkeit der medikamentösen Therapie und eines signifikanten Vorteils bezüglich einer Kosten-Nutzen-Analyse immer mehr an Bedeutung [Meining 1998, Vogelbach 1998, Valiati 2000, Fernando 2002]. Seit 1991 wird der laparoskopische Zugang wegen seiner verbesserten Kurzzeit-Ergebnisse und einer größeren Akzeptanz beim Patienten bezüglich der Antireflux-Chirurgie in zunehmendem Maße angewendet [E.A.E.S. 1997, Fuchs 1998, Pointner 1998, Bloomston 1998, So 1998, Peters 1998, DeVault 1999, Kleimann 1999, Eypasch 2000, Pessaux 2000, Watson 2001, Fernando 2002, Markus 2002, Hüttl 2002, Korolija 2004, Khajanchee 2004]. Vorteile des laparoskopischen Operationsweges sind: Seltenere Milz- und Gefäßverletzungen, weniger Wundinfektionen und Bauchwandhernien, geringerer Wundschmerz, sowie schnellere Genesung, kürzere Krankenhausaufenthalte und bessere kosmetische Ergebnisse [Vogelbach 1998,

Eypasch 2000, Pessaux 2000, Hüttl 2002, Koop 2005]. Außerdem hat der minimal-invasive Ansatz keine Mortalität und nur eine geringe Morbidität [Laws 1997, Pointner 1998, Zaninotto 2000, Power 2004]. Er behebt beziehungsweise erleichtert Refluxsymptome und die Ösophagitis in mehr als 90 % [Peters 1998, Zaninotto 2000, Farrell 2001, Granderath 2002, Sarani 2003]. Die häufigste Komplikation, nämlich die persistierende Dysphagie, ist ein großes Problem vor allem im ersten postoperativen Jahr, nimmt aber üblicherweise mit der Zeit auf 3-5 % ab [Pointner 1998, Peters 1998, Kleimann 1999, Valiati 2000, Zaninotto 2000]. Entsprechend der manometrischen Befunde wurde von einigen Arbeitsgruppen das Prinzip des „tailored approach“ favorisiert. Hiernach erhalten Patienten mit normaler Ösophagusmotilität eine laparoskopische „short-floppy“-Nissen-Fundoplicatio, Patienten mit eingeschränkter Peristaltik erhalten dagegen eine Hemifundoplicatio nach Toupet [Kleimann 1999]. Abbildung 12 stellt die 360°-Fundoplicatio nach Nissen und die Toupet-Hemi-Fundoplicatio gegenüber. Holzinger et al. berichten von einer relativ hohen Inzidenz manschettenbedingter Nebenwirkungen bei der Nissen-Fundoplicatio, weswegen sie das Konzept des „tailored approach“ verlassen haben und unabhängig von der Motilität der Speiseröhre die partielle Fundoplicatio nach Toupet als generelle Therapieform durchführen [Holzinger 2001].

Bei typischer Anamnese, klinischer Symptomatik und endoskopischem Nachweis einer Refluxösophagitis ist nach frustanem konservativem Therapieversuch die Indikation zur laparoskopischen Fundoplicatio gegeben. Kontraindikation für das laparoskopische Vorgehen sind in Abhängigkeit vom Erfahrungsgrad des Operateurs ausgedehnte Voroperationen im Oberbauch [Schumpelick 2000]. Aus den vielen getesteten laparoskopischen Antirefluxverfahren kristallisierten sich mit der Zeit die („short-floppy“) Nissen-Fundoplicatio und die posteriore Toupet-Hemi-Fundoplicatio als die gebräuchlichsten Techniken heraus [Bloomston 1998, Valiati 2000].

Abbildung 12: Gegenüberstellung der beiden gebräuchlichsten Operationsverfahren (nach Laws 1997)

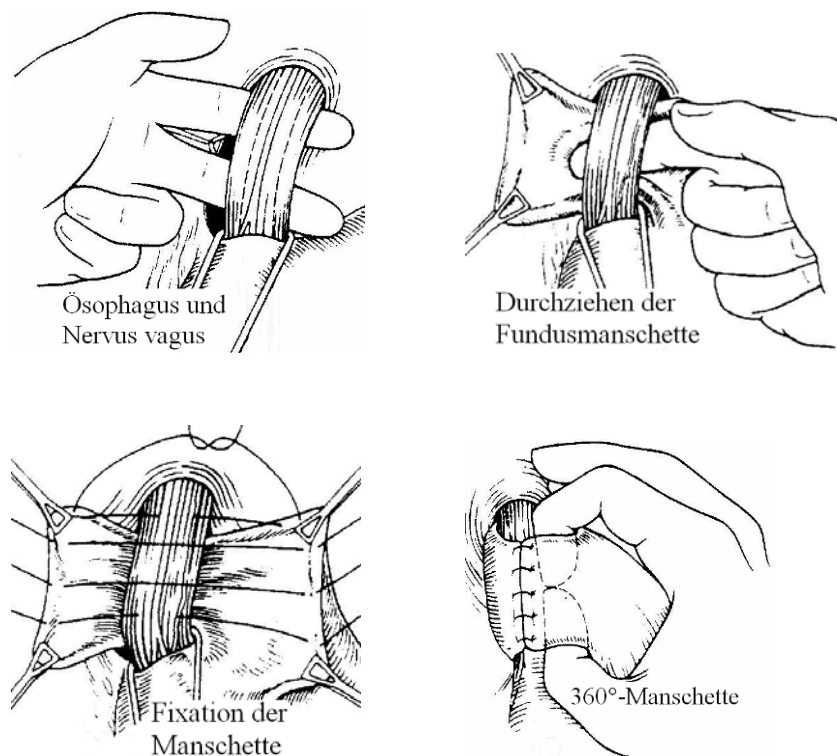


Dargestellt werden die beiden gängigsten Operationsverfahren bei GERD.

Nach dem von einigen Arbeitsgruppen favorisierten „tailored approach“ sollten Patienten mit normaler Ösophagusmotilität eine 360°-Fundoplicatio nach Nissen erhalten, Patienten mit eingeschränkter Peristaltik sollten eine Hemi-Fundoplicatio nach Toupet bekommen.

Exemplarisch soll im Folgenden die endoskopische „short-floppy“-Nissen-Fundoplicatio, die seit 1991 zur Anwendung kommt, erläutert werden. Es wird eine 360°-Manschette des Fundus um die Hochdruckzone des UÖS gelegt. Nach der vollständigen Mobilisation des Ösophagus und Verlagerung des ösophagokardialen Überganges in den Bauchraum folgt die Darstellung der Zwerchfellschenkel und eine hintere Hiatoplastik. Nun wird die große Krümmung schrittweise mobilisiert und durch die Verbindung der retroösophageal durchgezogenen Funduswand mit der ventralen Funduswand wird die 360°-Manschette gebildet. Diese Manschette steigert die Kontraktilität des UÖS und wirkt damit refluxpräventiv. Zur Veranschaulichung des Vorgehens soll Abbildung 13 dienen, die das Procedere bei der Anlage einer 360°-Fundoplicatio darstellt.

Abbildung 13: Durchführung einer 360°-Fundoplicatio (nach Schumpelick 2000)



Die Abbildung zeigt vereinfacht die Bildung der 360°-Manschette, die nach vollständiger Mobilisierung des Ösophagus um die Hochdruckzone des UÖS gelegt wird, um die Kontraktilität des UÖS zu steigern und dadurch Reflux zu verhindern. Essentiell muss hierbei darauf geachtet werden, dass die Manschette locker genug ist, um die postoperative Dysphagierate möglichst gering zu halten.

Bei gestörter Ösophagusmotilität ist besonderes Augenmerk darauf zu verwenden, keine zu enge Manschette zu bilden, da bei diesem Kollektiv die postoperative Dysphagierate mit 44 % sehr hoch sein kann [Schumpelick 2000, Holzinger 2001]. Generell erhalten Patienten mit normaler Ösophagusmotilität meist eine laparoskopische Nissen-Fundoplicatio, Patienten mit gestörter Ösophagusmotilität eher eine Hemifundoplicatio [Kleimann 1999]. Bezüglich der Refluxrezidivrate zeigt sich zwischen den beiden Verfahren kein Unterschied, wobei zu bedenken ist, dass ein direkter Vergleich der Gruppen nicht zulässig ist, da es sich um verschiedene Patientenkollektive handelt [Kleimann 1999].

Seitdem nunmehr die laparoskopische Antirefluxchirurgie weltweit eine Renaissance erlebt, welche sich in steigenden Operationszahlen zeigt, steht somit eine minimal-invasiv durchführbare, effektive und kostengünstige Alternative zur lebenslangen medikamentösen Dauertherapie zur Verfügung [Fuchs 1998, Bloomston 1998, Kleimann 1999, Pessaux 2000, Markus 2002, Hüttl 2002].

1.8. Fragestellung der vorgelegten Arbeit

Die laparoskopische Fundoplicatio wird oft als eine alternative und mehr definitive therapeutische Option in der Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit vorgeschlagen, da sie das Potential hat, die Krankheit zu heilen und da der laparoskopische Zugang die Akzeptanz der Antirefluxchirurgie erhöht [Power 2004, Tack 2005]. Allerdings leiden bis zu 30 % der Patienten postoperativ an Dysphagie, Diarrhö, Flatulenz und der Unfähigkeit aufzustoßen [Bisgaard 2004, Tack 2005]. Außerdem belegen mehrere Studien, dass viele Patienten auch nach antirefluxchirurgischem Vorgehen auf Dauer weiterhin auf säuresuppressive Medikamente angewiesen sind [Spechler 2001, Vakil 2003, Klaus 2003, Khaitan 2003, Bloomston 2003, Tack 2005].

Ziel dieser Arbeit war es, mittels szintigraphischer Verfahren Hypothesen über die gastroösophageale Refluxkrankheit bezüglich folgender Aspekte zu bewerten:

- Prävalenz von Ösophagus- und Magenfunktionsstörungen
- Beeinflussung der Ösophagusfunktion durch die Operation
- Auswirkungen der Antirefluxtherapie, z.B. durch eine Schädigung des Nervus vagus, auf die Entleerung des Magens und seine Motilität
- Vorhandensein einer Korrelation der klinischen Beschwerden mit den Untersuchungsergebnissen bei Patienten mit operationspflichtiger Refluxkrankheit
- Existenz eines Zusammenhangs zwischen Refluxgrad und Magen- bzw. Ösophagusfunktion

2. Methoden

2.1. Patienten

Wir analysierten die Untersuchungsergebnisse von 50 konsekutiven Patienten, die in der chirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München Großhadern wegen symptomatischer gastroösophagealer Refluxkrankheit laparoskopisch operiert wurden.

26 Patienten waren weiblichen Geschlechts und 24 waren männlich. Das Alter lag präoperativ im Mittelwert bei 59 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,6 Jahren. Die Streubreite betrug von 34 bis 76 Jahren.

Die am häufigsten angewandte Operation, die bei 33 Personen durchgeführt wurde, war die anteriore Hemi-Funduplicatio. Bei 14 Patienten kam die Operation nach Toupet zum Einsatz. Je einmal wurde eine offene Operation nach Toupet, eine „floppy-Nissen“ und eine Operation nach Lortat-Jacob durchgeführt.

Diese Patienten wurden alle prä- und postoperativ zur szintigraphischen Funktionsdiagnostik der Speiseröhre und des Magens in die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München überwiesen.

Der zeitliche Abstand von der präoperativen Untersuchung bis zu Operation betrug zumeist etwa eine Woche, die postoperative Kontrolle erfolgte in der Regel in einem Zeitintervall von zwei bis sechs Monaten.

2.2. Hardware

Eine Gammakamera ermöglicht die gleichzeitige Erfassung der räumlichen und zeitlichen Aktivitätsverteilung (dynamische Szintigraphie) über dem gesamten Aufnahmegebiet. Dies ist die Voraussetzung für die Aufzeichnung schneller Bildsequenzen und somit für die Erfassung physiologischer Funktionsabläufe. Für die

Aufnahme, Verarbeitung und quantitative Auswertung solcher Funktionsuntersuchungen ist ein Rechner notwendig. Das digitalisierte szintigraphische Bild besteht aus einem Raster quadratischer Bildelemente, den sogenannten Pixel. Die X- und Y-Ortskoordinaten jedes Pixels entsprechen den Ortskoordinaten des Gammakamerasignals. In den Pixel der Computermatrix werden die regionalen Impulsraten während eines festgelegten Zeitintervalls gespeichert. Die Daten können nach Abschluss der Aufzeichnung jederzeit dargestellt, ausgewertet und weiter verarbeitet werden [Linke 1997 A].

Für die Datenakquisition wird eine Einzelkopfgammakamera (Diacam, Siemens, Erlangen, Deutschland), die mit einem „low-energy all-purpose“ (LEAP) Kollimator bestückt ist, verwendet. Hieran angeschlossen ist ein handelsübliches Computersystem (ICON, Siemens, Erlangen, Deutschland) [Linke 1997 A und 2000].

2.3. Funktionsszintigraphie des Ösophagus

Die Untersuchungen wurden jeweils nach dem Standardprotokoll der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

2.3.1. Radioaktiv markierte Testmahlzeit und Radionuklid/ Radiopharmakon

Zur Untersuchung des ösophagealen Transits wurde 60 Gramm (g) Baby-Brei für sechs Portionen zu je 10 g, entsprechend einem standardisierten Protokoll zubereitet. Wir rührten 20 g Alete Milch-Fertigbrei in 40 ml Wasser an. Diesem semisoliden Brei wurden 50 MBq des nicht resorbierbaren Radiopharmakons ^{99m}Tc -Zinnkolloid beigemischt. Bei Verwendung selbst präparierter semisolider Testmahlzeiten ist darauf zu achten, dass deren Konsistenz von Präparation zu Präparation konstant bleibt und damit reproduzierbar ist, was durch die Verwendung eines Fertigbreis gewährleistet ist [Tatsch 1996, Tatsch 2003, Linke 2003 B].

Zur Markierung der Testspeise werden nicht resorbierbare Radiopharmaka wie ^{99m}Tc -Zinnkolloid, ^{99m}Tc -Schwefelkolloid oder ^{99m}Tc -Diäthylen-Triamin-Pentaessigsäure (DTPA) verwendet [Katschinski 2002, Tatsch 2003].

2.3.2. Patientenvorbereitung

Die Szintigraphie der Speiseröhre wird standardmäßig am liegenden Patienten vorgenommen, um die fördernde Wirkung der Schwerkraft auf den Nahrungstransport auszuschließen und auf diese Weise in erster Linie den peristaltikvermittelten Nahrungstransport zu erfassen [Tatsch 2003].

Die Einkopf-Gammakamera (Orbiter, Siemens, Erlangen, Germany) wird dorsal positioniert, wobei darauf geachtet werden muss, dass ihr Gesichtsfeld die gesamte Speiseröhre vom pharyngo-ösophagealen Übergang bis zum gastro-ösophagealen Übergang erfasst [Katschinski 2002, Tatsch 2003].

2.3.3. Untersuchungsablauf

Während der dynamischen Datenerfassung (240 Bilder, 0,8 sec/Bild, Byte mode, 64x64 Matrix) wird den Patienten alle 30 Sekunden ein radioaktiv markierter Testbolus verabreicht. Die Patienten werden angewiesen den Bolus mit einem einzigen Schluckvorgang zu schlucken und dann für 30 Sekunden nicht mehr zu schlucken, bis der nächste Bolus gegeben wird. Dieser Vorgang wird sechsmal wiederholt. Aufgrund der hohen intraindividuellen Variabilität zwischen den einzelnen Schluckaktionen, welche auch beim Gesunden gegeben ist, sollten für eine valide Bewertung der Ösophagusfunktion pro Patient mindestens sechs Schluckvorgänge aufgezeichnet werden [Katschinski 2002, Tatsch 2003].

2.3.4. Auswertung der Untersuchung

2.3.4.1. Quantitative Auswertung

Zwei verschiedene Parameter haben sich für die quantitative Beurteilung bewährt:

Erstens die prozentuale Entleerung der Testmahlzeit zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Schluckbeginn. Hierfür ermittelte man zur Unterscheidung von normal und pathologisch als beste Trennschwelle eine Entleerung von 85 % für semisoliden Testspeisen 12 Sekunden nach Schluckbeginn [Tatsch 1996, 2003].

Zweites Charakteristikum ist die 90-%-ige Transitzeit, das heißt die Zeit vom Eintritt der ersten Aktivität in den Ösophagus bis zum Eintreffen von 90 % der maximalen Aktivität im Magen. Der Schwellenwert für die Differenzierung zwischen normal und pathologisch liegt hierfür bei 12 Sekunden [Katschinski 2002, Tatsch 2003].

2.3.4.2. Qualitative Auswertung

Die qualitative Beurteilung der Boluspassage erfolgt an kondensierten Bildern. Hierfür überführt man den Informationsgehalt der Region of Interest [ROI] jedes Einzelbildes einer dynamischen Studie, eines benutzerdefinierten Bildausschnittes vom Pharynx bis zum unteren Ösophagussphinkter, durch zeilenweise Addition der Pixelinhalte in eine Spalte. Durch chronologische Aneinanderreihung der Spalten aller Bilder entsteht eine Ort-Zeit-Matrix, in der die X-Koordinate die Zeit und die Y-Koordinate die räumliche Aktivitätsverteilung in der Speiseröhre repräsentieren [Tatsch 1996, Tatsch 2003, Linke 2003 (B)].

2.4. Funktionsszintigraphie des Magens

2.4.1. Radioaktiv markierte Testmahlzeit und Radionuklid/ Radiopharmakon

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine standardisierte semisoliden Testspeise verwendet. Diese standardisierte Testmahlzeit besteht aus 25 g Haferflocken (Kölln® Schmelzflocken, Elmshorn, Deutschland; Zusammensetzung: 3,1 g Protein, 14,7 g Kohlenhydrate, 2,0 g Fett, 3,9 g Ballaststoffe, 376 kJ), die mit 400 ml lauwarmen Wasser (Temperatur 37°-40° C) angerührt und mit 60-70 MBq ^{99m}Tc -Zinnkolloid markiert werden. Bei Einhaltung dieses Protokolls ist gewährleistet, dass der Testbrei bei jeder neuen Zubereitung eine vergleichbare Temperatur und Konsistenz aufweist [Linke 1997 A und B, 2003].

Komplexverbindungen (z.B. ^{99m}Tc -DTPA) oder Technetium-markierte Kolloide, wie wir sie in unserer Untersuchung verwendeten, werden im Unterschied zu freiem Pertechnat nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und nicht an der Magenwand adsorbiert. Darüber hinaus lassen sie sich homogen in verschiedenen Speisezubereitungen verteilen [ACR Practice Guideline 2001, Linke 2003 (A)].

2.4.2. Patientenvorbereitung

Die szintigraphische Untersuchung des Magens wird an nüchternen Patienten durchgeführt, die über Nacht gefastet haben. Hierdurch kann weitgehend ausgeschlossen werden, dass sich, selbst bei ausgeprägten Funktionsstörungen des Magens, zu Beginn der Untersuchung noch Speisereste im Magen befinden. Außerdem müssen alle Medikamente, die möglicherweise Einfluss auf Magenmotilität und -entleerung haben, 12 bis 24 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt werden. Da auch Tabak- und Alkoholgenuß die Nahrungspassage beeinträchtigen kann, muss auch hierauf verzichtet werden [Linke 1997 A und 2000].

Die Magenszintigraphie wird in sitzender Position durchgeführt, da diese Stellung der physiologischen Situation während der Nahrungsaufnahme am ehesten entspricht. Die

Untersuchung sollte immer in einer bestimmten Position durchgeführt werden, um die Einflüsse der Schwerkraft kontrollieren zu können. Die Patienten werden, wie in Abbildung 14 dargestellt, in 30-45° left anterior oblique (LAO) – Projektion mit dem Gesicht zu einer Einkopf-Gamma-Kamera positioniert [Linke 1997 A, 1999 und 2000, ACR Practice Guideline 2001, Ziessman 2004].

Abbildung 14: Schema der LAO-Projektion (nach Linke 1997 B)



Schematisierte Darstellung der standartisierten Positionierung des Patienten in 30° left anterior oblique – Projektion.

Die Gamma-Kamera wird vor dem Patienten so positioniert, dass der Magen im oberen Bereich des Kameragesichtsfeldes erscheint [Linke 1997 A und 2000].

2.4.3. Untersuchungsablauf

Der Patient wird, nachdem er vor der Gamma-Kamera platziert wurde, aufgefordert, die 400 ml Brei in möglichst kurzer Zeit einzunehmen. Die Datenakquisition beginnt mit der Einnahme der Testmahlzeit. Die Datenerfassung dauert 40 Minuten, wobei ein Bild á 1 Minute erfasst wird im Zeitraum 1 bis 10 min und 17 bis 40 min. Während der 10. bis zur 17. Minute wird die Bild-Rate auf 20 Bilder pro Minute erhöht, um die Magen Peristaltik zu analysieren [Linke 2000].

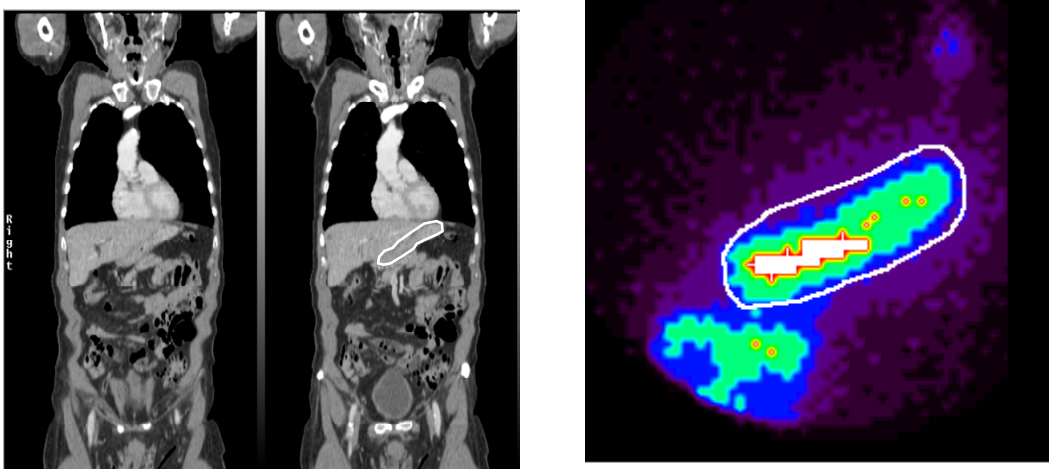
2.4.4. Software

Zur weiteren Bearbeitung und Auswertung der Bildsequenzen werden im Wesentlichen zwei Programme eingesetzt: Das Programm GASEMPT (**G**astric **E**mp~~tying~~) erstellt eine Zeit-Aktivitätskurve einer Region of Interest (ROI) über dem Magen. Das Programm GASFFT (**G**astric **F**ast **F**ourier **T**ransformation) erstellt aus den Rohdaten der dynamischen Magenstudie ein kondensiertes Bild und analysiert die kondensierten Bilder. Vor der Bearbeitung der erstellten Bildsequenzen ist es sinnvoll, den Rechenprozess mittels einer ROI auf einen Bildausschnitt zu begrenzen [ACR Practice Guideline 2001].

2.4.4.1. Bestimmung der Magenentleerung

Für die Bestimmung der Magenentleerung steht eine Routinesoftware, das Programm GASEMPT, zur Verfügung. Es dient in der konventionellen Magenszintigraphie mit semisolider Testspeise der Erhebung quantitativer Entleerungsparameter. Wie in Abbildung 15 dargestellt, wird zunächst mittels einer irregulären ROI der zu bearbeitende Bildausschnitt (Magen) im Summenbild festgelegt.

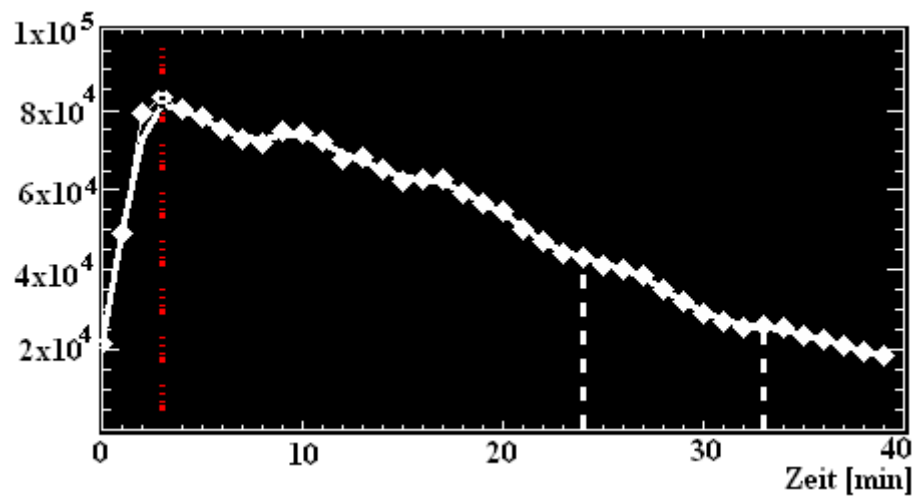
Abbildung 15: Lage des Magens, Festlegung der ROI, Maximumbild (nach Linke 1997 (A))



Dargestellt ist ganz links das ursprüngliche szintigraphische Bild, in dem anschließend mittels einer ROI der Magen als zu bearbeitender Bildausschnitt festgelegt wird. Rechts wird das entstandene Maximumbild präsentiert.

Das Programm erstellt aus den Einzelbildern eine Zeit-Aktivitätskurve wie in Abbildung 16. Hierzu wird der Inhalt der Pixel innerhalb der ROI jedes Einzelbildes aufsummiert, zerfallskorrigiert und als Funktion der Zeit dargestellt.

Abbildung 16: Zeit-Aktivitätskurve (nach Linke 1997 (A))



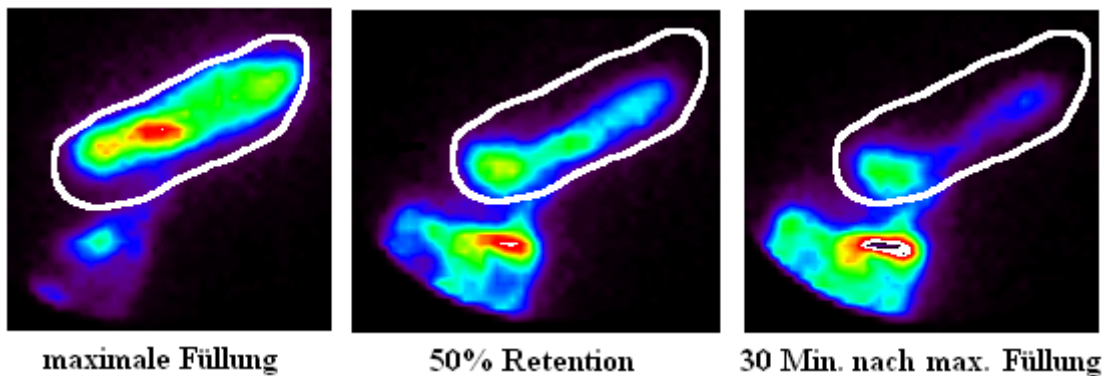
Die aus den Einzelbildern generierte Zeit-Aktivitätskurve ermöglicht die Bestimmung des Zeitpunkts der maximalen Aktivitätskumulation im Magen (T_{\max}), der 50 %-Entleerungszeit, der prozentualen Retention der Testspeise 30 Minuten nach T_{\max} und der Entleerungsrate [%/min].

Derart generierte Zeit-Aktivitätskurven bilden die Grundlage für die Erhebung quantitativer Entleerungsdaten. Folgende Parameter werden routinemäßig bestimmt:

- Zeitpunkt der maximalen Aktivitätskumulation im Magen (T_{\max})
- Zeitraum nach T_{\max} , in dem 50 % der Testspeise den Magen verlassen haben (50 %-Entleerungszeit)
- Prozentuale Retention der Testspeise 30 Minuten nach T_{\max}
- Entleerungsrate [%/min]

Eine szintigraphische Darstellung der Magenentleerung findet sich in der folgenden Abbildung 17.

Abbildung 17: Magenentleerung (Linke 1997 (A))



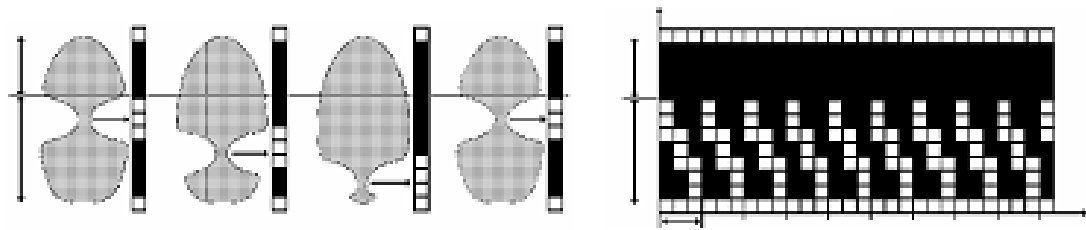
Dargestellt sind jeweils ein Maximumbild zum Zeitpunkt der maximalen Aktivität (Füllung) (links), der Zeitpunkt, wenn 50% der Testspeise den Magen verlassen haben (Mitte) und 30 Minuten nach der maximalen Aktivitätskumulation (rechts).

Die 50%-Entleerungszeit (Dauer, bis zu Entleerung der Hälfte des Mageninhalts) soll unter 25 Minuten liegen und die prozentuale Retention nach 30 Minuten (Retention von Speisebrei im Magen nach 30 Minuten) soll unter 35 Prozent lokalisiert sein.

2.4.4.2. Analyse der Magenperistaltik

Wie oben erwähnt erfolgt die Bestimmung der Magenperistaltik durch eine Analyse kondensierter Bildsequenzen. Kondensierte Bilder stellen parametrische oder funktionale, also rein rechnerisch erzeugte Bilder dar, bei denen die berechneten Funktionsparameter pixelweise dargestellt sind. Der Rechnerprozess wird mittels ROI auf einen vordefinierten Bildausschnitt begrenzt. Auf diese Weise lassen sich unerwünschte Bereiche aus den Bildern ausschließen. Zur Kondensation werden von jedem Einzelbild der dynamischen Stufe jeweils die Pixelinhalte jeder Zeile aufaddiert, so dass die Bildmatrix in eine einzige Spalte überführt (kondensiert) werden kann, wie in Abbildung 18 schematisch dargestellt.

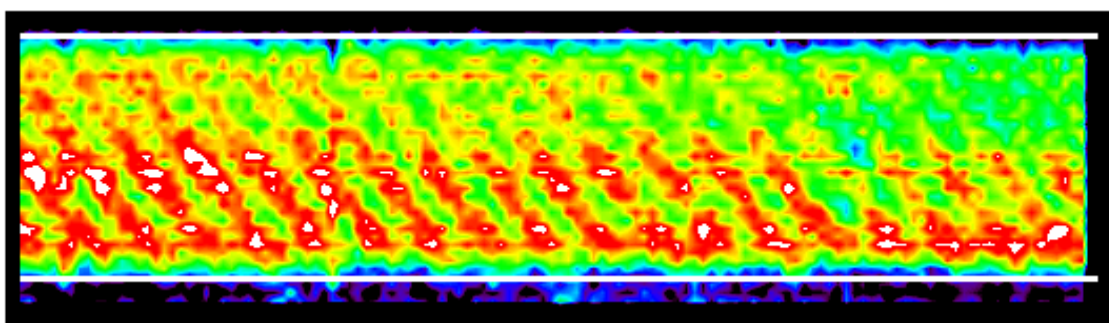
Abbildung 18: Schema zur Entstehung des charakteristischen Streifenmusters im kondensierten Bild (nach Linke 1997 (A))



Von jedem Einzelbild werden jeweils die Pixelinhalte jeder Zeile aufaddiert, wodurch die Bildmatrix in eine einzige Spalte überführt wird und das charakteristische Streifenmuster entsteht.

Diese Spalte spiegelt die vertikale Aktivitätsverteilung innerhalb der ROI während der Bilddauer wieder, beim Magen z.B. die Aktivitätsverteilung zwischen Fundus und Pylorus. Durch eine konsekutive, chronologische Aneinanderreihung der Spalten aller Bilder wird eine Ort-Zeit-Matrix aufgebaut, deren X-Achse (Abszisse) die zeitliche Komponente und die Y-Achse (Ordinate) die räumliche Aktivitätsverteilung widerspiegelt. Abbildung 19 zeigt exemplarisch ein kondensiertes Bild.

Abbildung 19: kondensiertes Bild (nach Linke 1997 (A))

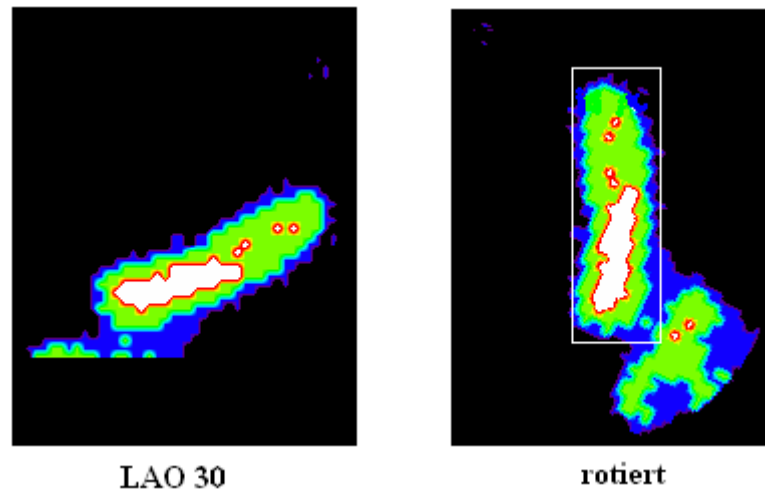


Die Ort-Zeit-Matrix im kondensierten Bild zeigt die Aktivitätsverteilung zwischen Magenfundus und Pylorus.

Vor Definition der ROI über dem Magen, welche den gesamten Magen vom Fundus bis zum Pylorus einschließt, erfolgt, wie in Abbildung 20 dargestellt, eine Rotation der Rohdaten zur vertikalen Aufrichtung der Magenlängsachse, um die Kondensation

orthogonal zur Magenlängsachse und somit senkrecht zur Ausbreitungsrichtung der peristaltischen Welle zu ermöglichen [Linke 1997 B, Linke 2000, Linke 2003 (A)].

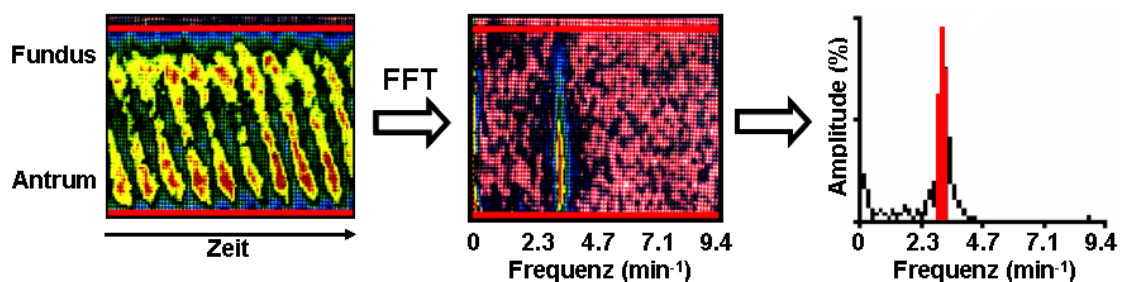
Abbildung 20: vertikale Aufrichtung der Magenlängsachse (nach Linke 2000)



Dargestellt ist die Rotation der Rohdaten zur vertikalen Aufrichtung der Magenlängsachse, um eine Kondensation orthogonal zur Magenlängsachse und somit senkrecht zur Ausbreitungsrichtung der peristaltischen Welle zu erhalten.

Mit dem Programm GASFFT wird dann, entsprechend Abbildungen 21 und 22, eine kondensierte Bildsequenz mit dem Ziel weiter bearbeitet, die Magenmotilität quantitativ zu erfassen. Auf jede Zeile des kondensierten Bildes wird eine Fast Fourier-Transformation (FFT) angewandt.

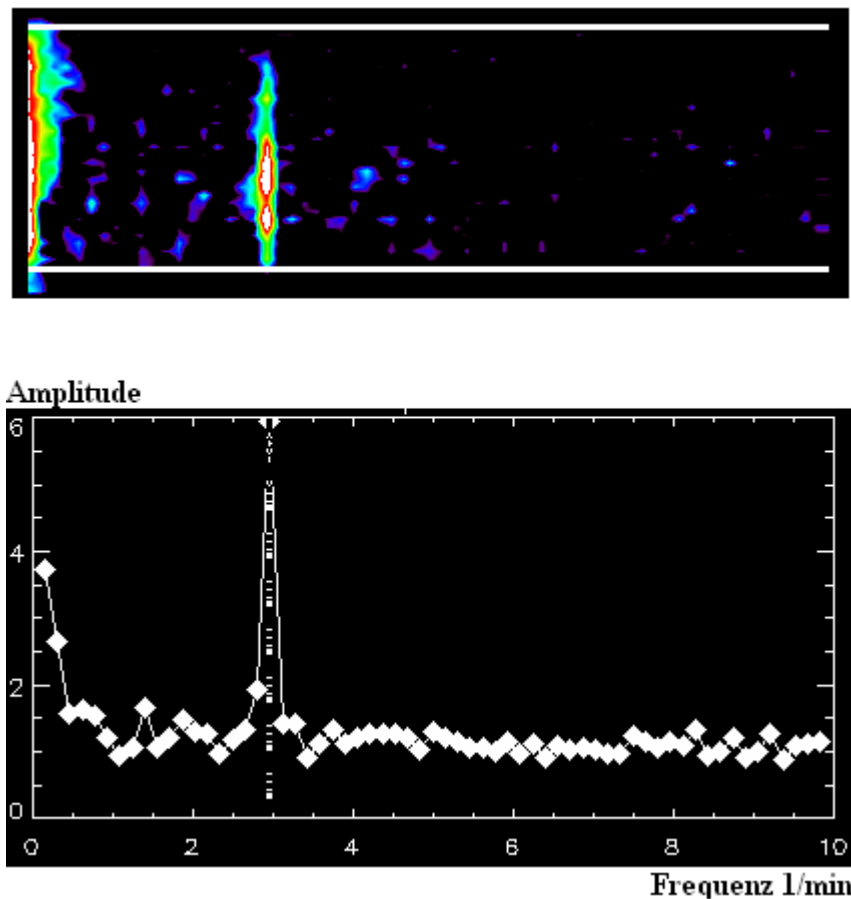
Abbildung 21: Fast Fourier-Transformation (nach Linke 2000)



Durch Anwendung einer Fast Fourier-Transformation auf jede Zeile des kondensierten Bildes erhält man Amplitudenkoeffizienten als Funktion der Frequenz zur quantitativen Beurteilung der Magenmotilität.

Da jede Zeile im kondensierten Bild eine Parallele zur Zeitachse darstellt, ist die zeilenweise FFT gleichbedeutend mit einer zeitlichen FFT. Als Ergebnis der FFT erhält man Amplitudenkoeffizienten als Funktion der Frequenz [Linke 2003 (A)].

Abbildung 22: Amplitudenbild (nach Linke 1997 (A))



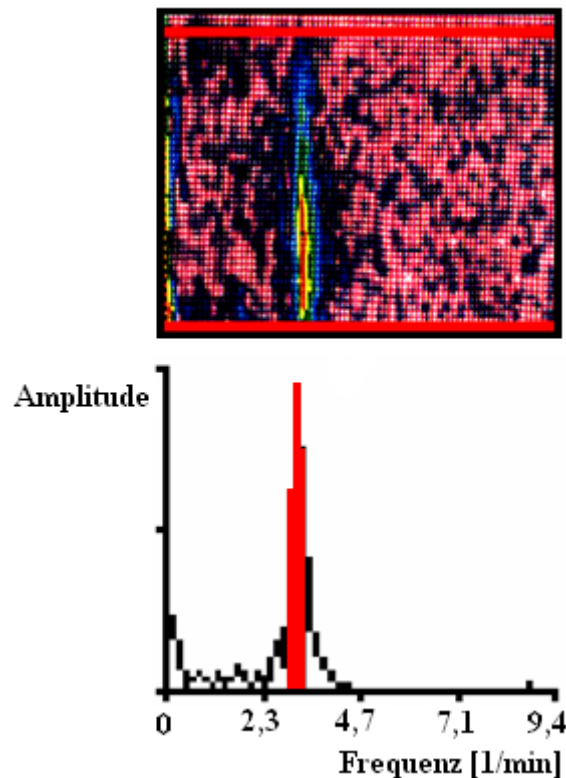
Durch FFT generiertes Amplitudenbild, dessen Peak bei einer Frequenz von 3/min auf die Kontraktionen des Magens zurückzuführen ist.

In das entstandene Amplitudenbild wird ein Balkenprofil einbeschrieben, wobei die obere und untere Profilgrenze des interessierenden Bereiches interaktiv im kondensierten Bild wie auch im Amplitudenbild festgelegt werden kann.

Das eingegrenzte Profil wird, entsprechend Abbildung 23, als Histogramm dargestellt, dessen charakteristisches Merkmal, ein Peak bei einer Frequenz von ca. 3 pro Minute, von den Kontraktionen des Magens herrührt. Als quantitative Werte werden bestimmt:

- Kontraktionsfrequenz
- Zum Frequenzband gehörige Amplitude

**Abbildung 23: Amplitudenbild mit zugehörigem Histogramm (nach Linke 1997
(A))**



Das ins Amplitudenbild einbeschriebenen Balkenprofil wird als Histogramm dargestellt. Der charakteristische Peak bei einer Frequenz von ca. 3 pro Minute entsteht durch die Kontraktionen des Magens.

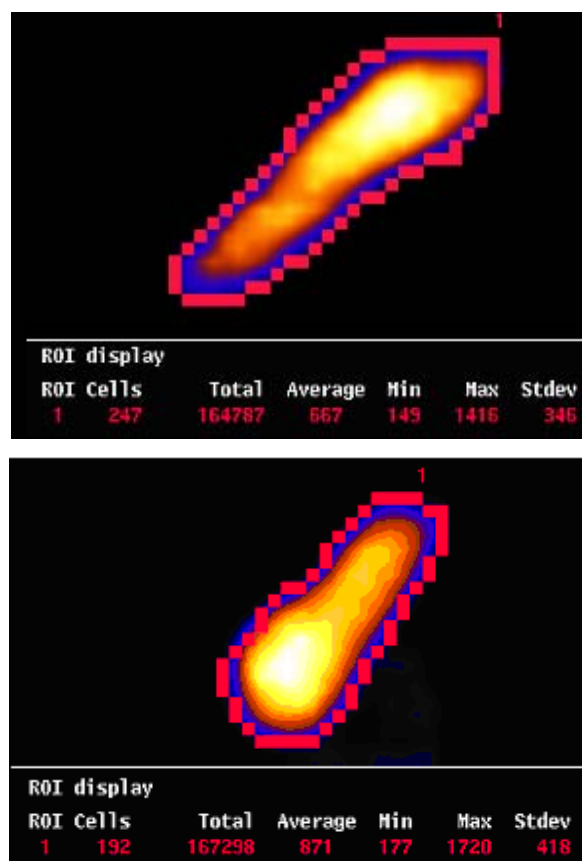
Die Frequenz der Kontraktionen lässt sich aus der Peaklage, die Kontraktionsamplitude aus der Peakfläche ableiten. Mittels Cursor wird im Histogramm manuell die Lage des Frequenzbandes markiert, welches für die Bestimmung der Werte herangezogen werden soll.

Um die Peristaltik beurteilen zu können, greift man auf zwei Parameter zurück, nämlich die Frequenz und die Amplitude der Kontraktionen. Der Normbereich liegt für die Frequenzwerte zwischen 2,8 und 3,3 Kontraktionen pro Minute, die Amplitude sollte 20 Prozent und mehr betragen.

2.4.4.3. Magenfläche

Um eine eventuelle Änderung der Magengröße durch die Fundoplicatio zu erfassen, bestimmten wir die Magenfläche im Szintigramm sowohl prä- als auch postoperativ. Hierzu wurde die Magenkontur halbautomatisch umrandet. Den Schwellenwert hierfür wählten wir so, dass die Linie immer bei 10 % des Maximalwertes gezogen wurde. Innerhalb der so abgegrenzten Fläche wurde dann automatisch die Zahl der eingegrenzten Pixel erfasst, die mit der Fläche korreliert. Abbildung 24

Abbildung 24: Magenfläche vor und nach Fundoplicatio (247 Pixel → 192 Pixel)



Im obigen Originalbeispiel ergab sich nach Fundoplicatio eine Verkleinerung der Magenfläche von 247 auf 192 Pixel.

2.5. Manometrie und pH-Metrie des Ösophagus

Alle Patienten erhielten im Rahmen der präoperativen Diagnostik und zur Therapiekontrolle eine Ösophagusmanometrie und pH-Metrie, wie in der Einleitung beschrieben.

Bei der Manometrie wird ein mehrlumiger Katheter transnasal oder oral eingeführt und bis in den Magen vorgeschoben [Schwizer 1993].

Externe Druckabnehmer sogenannte Transducer registrieren jede intraösophageale Druckerhöhung und ermöglichen so durch die gleichzeitige Registrierung des Druckes in verschiedenen Abschnitten des Ösophagus die Beurteilung der propulsiven Motorik und die exakte Lokalisation des UÖS [Schwizer 1993].

Hierdurch ermöglicht die Manometrie eine exakte Platzierung der pH-Metrie-Sonde, wozu eine genaue Kenntnis der Lokalisation des UÖS nötig ist [DeVault 1999, Sifrim 2001, Vinjirayer 2003, Mariani 2004].

Für die pH-Metrie wird nasal eine pH-Elektrode eingeführt und über dem unteren Ösophagus-Sphinkter platziert [Eckardt 1999, Sifrim 2001, Schindlbeck 2003, Vinjirayer 2003, Spechler 2004, Fletcher 2004, Milkes 2004, Mariani 2004, Emerenziani 2005 (A)]. In einem portablen Speicher werden kontinuierlich die gemessenen pH-Werte abgelegt. Dieses System ermöglicht Messungen unter ambulanten Bedingungen, welche dem Alltagsrhythmus des Patienten sehr nahe kommen und damit repräsentative und reproduzierbare Daten ergeben [Schwizer 1993, Eckardt 1999, Schindlbeck 2003, Milkes 2004]. Die beste Methode um Refluxepisoden zu objektivieren (pH Abfall unter 4,0) ist die Langzeit pH-Metrie über 24 Stunden, die als etablierte Methode in der Diagnostik des gastroösophagealen Reflux anerkannt ist [Isaacs 1990, Classen 1993, Schwizer 1993, Nilius 1995, Saß 1997, Schindlbeck 2003].

2.6. Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex

Zur Beurteilung der Lebensqualität wurden die Patienten jeweils vor und nach der Operation zu ihrem subjektiv empfundenen Wohlbefinden befragt.

In Anlehnung an etablierte gastrointestinale Lebensqualitätsindices [Eypasch 1993, Eypasch 1995, Korolija 2004] erfassten die Fragen physische, emotionale und soziale Belange ebenso wie typische Symptome des Gastrointestinaltrakts. Die einzelnen Fragen sind im Anhang wiedergegeben. Es waren Punkte im Bereich von 0 bis 144 zu erlangen.

Für unsere Untersuchung war von Interesse, in welcher Weise sich die präoperativ ermittelten individuellen Werte nach Durchführung der Antireflux-Operation veränderten.

2.7. Statistische Auswertung

Für alle statistischen Berechnungen wird $p < 0,05$ als Signifikanzniveau festgelegt.

Ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$ wird als hochsignifikant bezeichnet.

Ein stochastischer Zusammenhang, zwischen den bei der Nahrungspassage erhobenen Parametern, wurde mittels Korrelation und Regression überprüft. Als Maß für den linearen Zusammenhang zwischen den jeweiligen Variablen wurde der Stichproben-Korrelationskoeffizient (r) bestimmt. Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,8 bis 1,0 spricht man von einer sehr guten Korrelation, beträgt r 0,6 bis 0,8, so handelt es sich um eine gute Korrelation und ergeben sich Werte von 0,4 bis 0,6, so kann man den Zusammenhang der beiden Parameter nur noch als mäßig bezeichnen. Die Variablen wurden in einem Koordinatensystem graphisch dargestellt. Diese Streudiagramme von zweidimensionalen Häufigkeitsverteilungen (Punktwolken) dienen der Darstellung und Kontrolle formal errechneter Zusammenhänge.

Neben den statistischen Basisberechnungen wie arithmetisches Mittel und Standardabweichung wurden mit den erhobenen Daten, je nach Fragestellung, weiterführende Analysen durchgeführt (z.B.: Vier-Felder-Chi²-Test, t-Test).

3. Ergebnisse

3.1. Vergleich der Ösophagusfunktion vor und nach Fundoplicatio

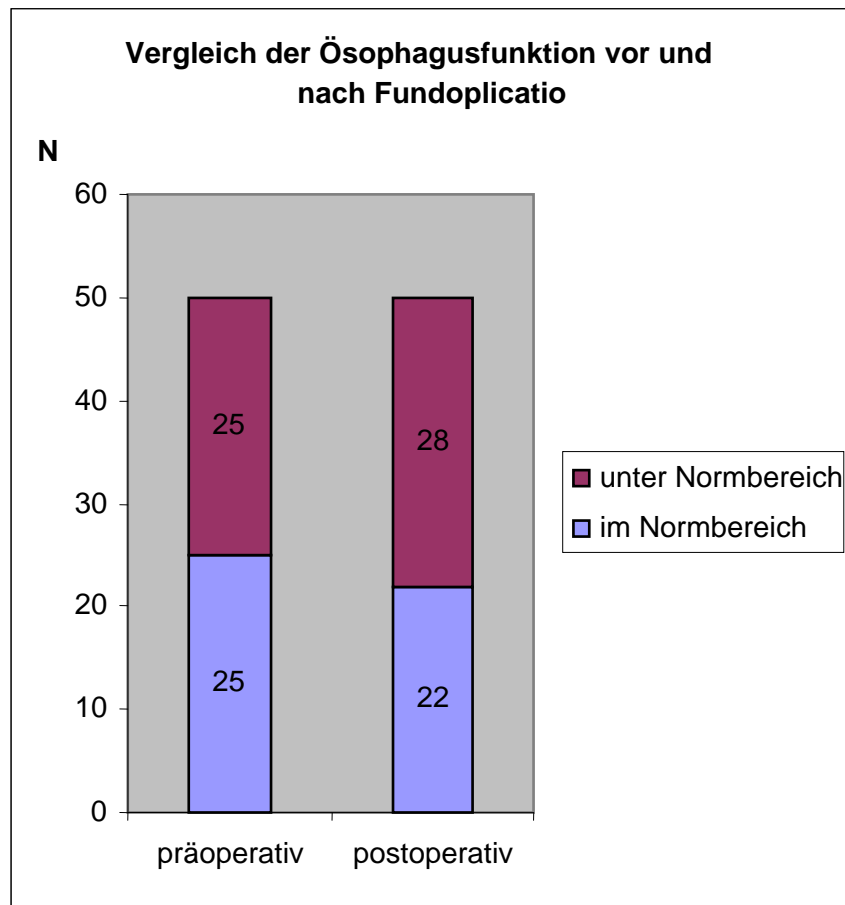
Eine normale Ösophaguspassage ist im kondensierten Bild durch einen zeit- und regelrechten Bonustransit bei jedem einzelnen Schluckvorgang gekennzeichnet. Der Testbolus verlässt innerhalb einer Passagezeit von 8-12 Sekunden den Ösophagus und tritt in dieser Zeit komplett in den Magen über. Zwischen den aufeinanderfolgenden Schluckakten ist die Speiseröhre nahezu vollständig entleert (>85%). Der Schweregrad einer Störung wird visuell durch die Intensität der Radioaktivität repräsentiert. Eine Aktivitätszunahme von Schluck zu Schluck im Sinne einer Kumulation stellt dabei die schwerste Form einer Passagebeeinträchtigung dar [Katschinski 2002, Tatsch 2003].

Tabelle 1: Ösophagusentleerung

Ösophagusentleerung [%] 12 sec nach Schluckbeginn		
Prä OP (Streubreite)	Post OP (Streubreite)	p
79 ± 19 (11-100)	80 ± 17 (8-100)	n.s.

In unserem Patientenkollektiv (N = 50) lagen, wie in Abbildung 25 dargestellt, mit einer ösophagealen Entleerung von 85 Prozent und mehr präoperativ 25 Patienten im Normbereich, postoperativ waren es 22 Patienten. Unterhalb der Norm lagen vor der Operation entsprechend 25 Patienten. Nach Fundoplicatio fand man bei 28 Personen eine verzögerte Entleerung der Speiseröhre. Die Veränderung der Entleerung der Speiseröhre nach der Operation war in unserer Studie nicht signifikant (n.s.).

Abbildung 25: Vergleich der Ösophagusfunktion vor und nach Fundoplicatio



Die Gegenüberstellung der prä- und postoperativen ösophagealen Entleerung ergab keine signifikante Veränderung.

Neben der prozentualen Entleerung wurde im kondensierten Bild die Lokalisation der Störung, wie in Tabelle 2 gezeigt, bestimmt.

Tabelle 2: Lokalisation der Störung

Lokalisation der Störung	Prä OP (N = 25)	Post OP (N = 28)	p
Oberes Ösophagus-Drittel	5	6	n.s.
Mittleres Ösophagus-Drittel	21	24	n.s.
Unteres Ösophagus-Drittel	15	13	n.s.

Bei der Lokalisation der Störung der Ösophagusfunktion gab es prä- und postoperativ keine signifikanten Veränderungen. Unterschiede ergaben sich allerdings darin wie häufig die einzelnen Regionen von Störungen betroffen waren. Hier fiel auf, dass Behinderungen vor allem im mittleren und unteren Dritteln der Speiseröhre, der Refluxzone, auftraten. Anzumerken ist, dass es durch die teilweise notwendige Zuordnung zu zwei oder sogar zu allen drei Dritteln zum Teil zu Mehrfachnennungen bei der Lokalisationseinordnung kam.

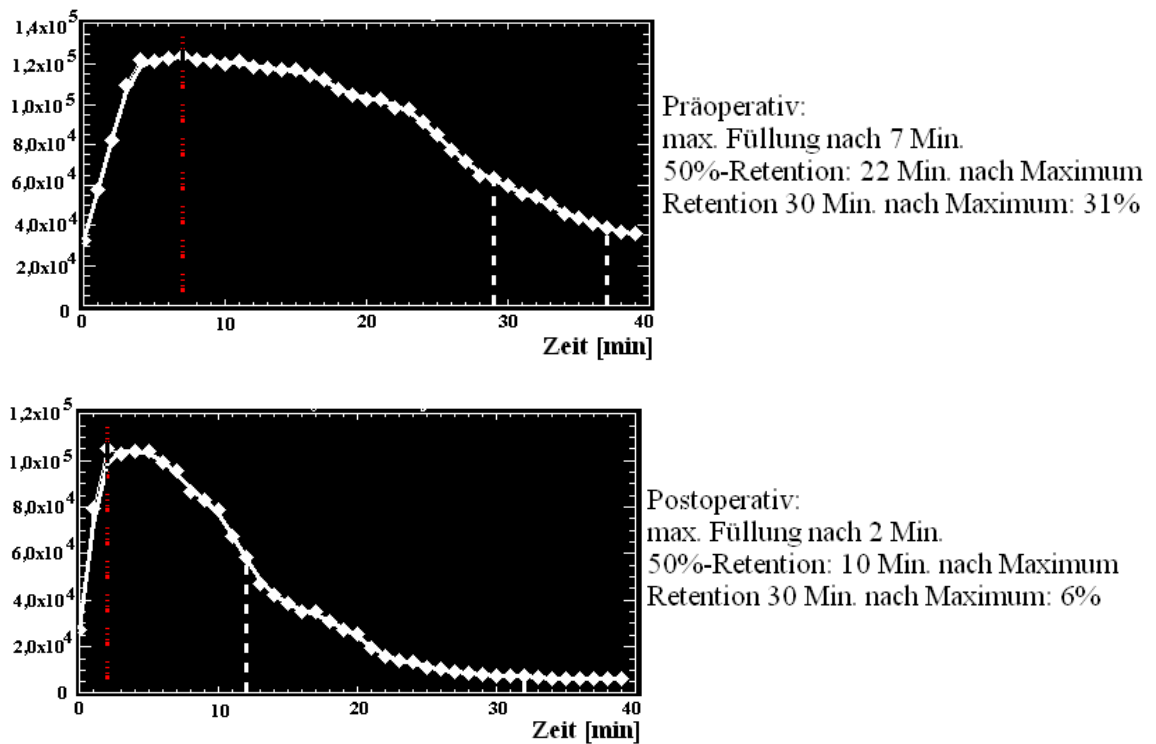
3.2. Magenfunktion

Zum Nachweis bzw. Ausschluss einer gastralen Funktionsstörung wird für gewöhnlich nur die Magenentleerung herangezogen. Für eine differenzierte Betrachtung der Magenfunktion sollte allerdings ergänzend auch die Magenperistaltik quantifiziert werden. Mithilfe der Bestimmung der Magenentleerung kann beurteilt werden, ob eine normale, verzögerte oder beschleunigte Magenpassage vorliegt. Durch die quantitative Messung der kontraktile Aktivität des Magens können normo-, hypo- oder hypermotile Störungen erkannt werden [Smout 1986, Malagelada 1990, Urbain 1990, Linke 1997 (A)].

3.2.1. Entleerung

Präoperativ fand sich bei den Reflux-Patienten, wie beispielhaft in Abbildung 26 dargestellt, im Vergleich zum Normkollektiv im Mittel eine verzögerte Magenentleerung, wobei sich sowohl für die 50%-Entleerungszeit, als auch für die prozentuale Retention nach 30 Minuten pathologische Werte ergaben. Postoperativ verbesserten sich beide Parameter, ersichtlich in Tabelle 3 und Abbildung 27, so dass im Mittel Werte im Normbereich ermittelt werden konnten.

Abbildung 26: Beispiel einer Beschleunigung der Magenentleerung

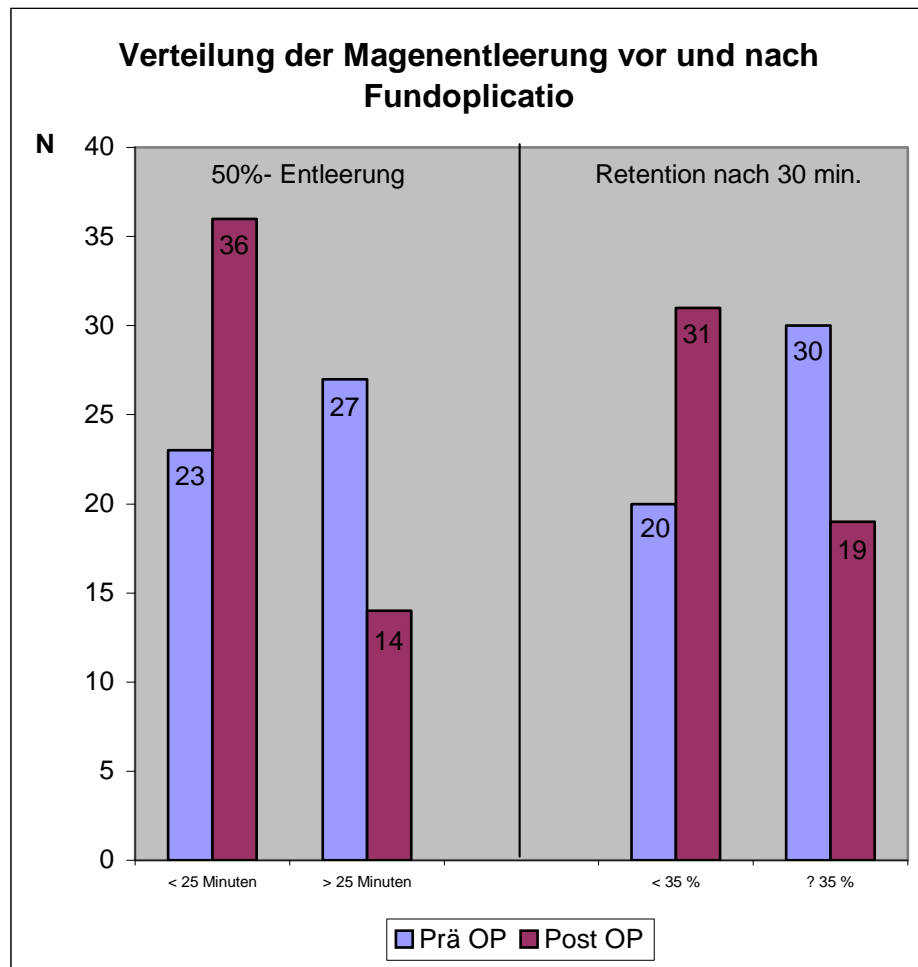


Die bei Refluxpatienten präoperativ verzögerte Magenentleerung beschleunigte sich durch die Operation, so dass postoperativ im Mittel normale Werte entstanden.

Tabelle 3: Magenentleerung

	Prä OP	Post OP	p
Entleerung 50 % [Minuten]	27 ± 15	19 ± 17	< 0,05
Retention nach 30 min [%]	41 ± 30	18 ± 18	<0,01

Abbildung 27: Beschleunigung der Magenentleerung



Sowohl bezüglich der 50%-Entleerungszeit, als auch der Retention nach 30 Minuten verbesserten sich die präoperativ pathologischen Werte nach der Operation mindestens signifikant.

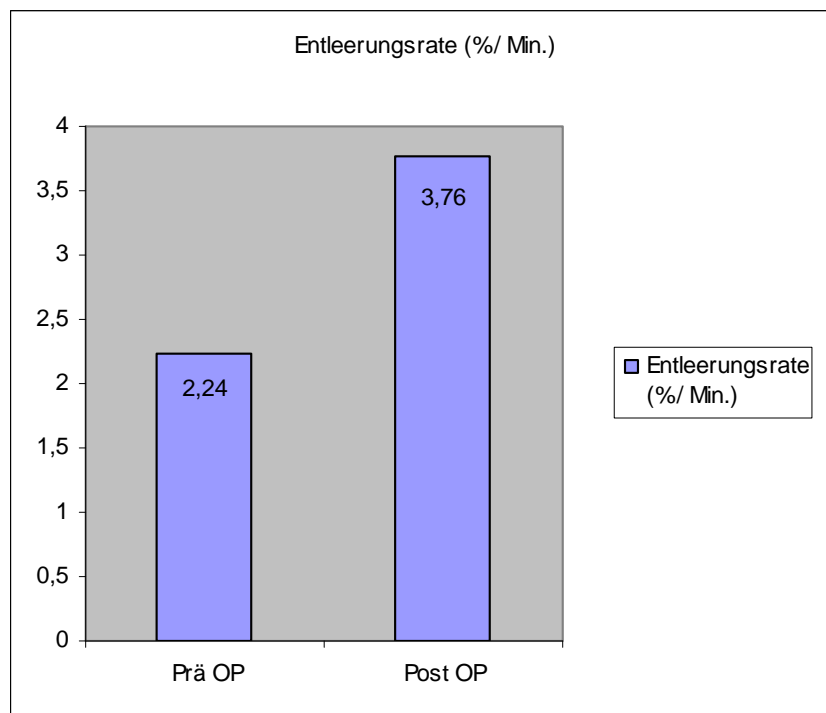
Bei 23/50 Patienten fand sich präoperativ eine 50%-Entleerungszeit unter 25 Minuten, postoperativ erhöhte sich dieser Anteil auf 36/50 Patienten. Das entspricht einer signifikanten Verbesserung der Magenentleerung ($p < 0,05$). Die Streubreite für T50% erstreckte sich präoperativ von 4 bis 97 Minuten, nach durchgeführter Operation lag sie bei 1 bis 90 Minuten.

Die Retention nach 30 Minuten lag präoperativ bei 20/50 Patienten unter 35 %, postoperativ bei 31/50 der Untersuchten. Die Retention nach 30 Minuten nahm somit ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,01$) ab. Präoperativ lagen die 30-Minuten-

Retentionswerte bei minimal 5 % und maximal 83 %, nach der Operation fanden wir eine Streubreite von 6 % bis 85 %.

Die ermittelte Entleerungsrate [%/min] verbesserte sich, wie aus Abbildung 28 ersichtlich, entsprechend signifikant ($p < 0,05$) von präoperativ im Mittel 2,24 %/min ($\pm 1,20$) auf postoperativ 3,76 %/min ($\pm 3,77$).

Abbildung 28: Entleerungsrate



Postoperativ zeigt sich bezüglich der Magenfunktion eine signifikante Verbesserung der Entleerungsrate.

3.2.2. Peristaltik

Neben Aussagen zur Magenentleerung sind für eine umfassende Beurteilung der Magenfunktion Angaben zur Magenperistaltik erforderlich. Indem man die Magenfunktionsdaten mittels kondensierter Bilder in Form einer Ort-Zeit-Matrix aufarbeitet, kann man die räumliche Verteilung des gesamten Mageninhaltes in

Abhängigkeit von der Zeit beurteilen. In diesen kondensierten Bildern lässt sich bereits die peristaltische Aktivität des Magens abschätzen. Als schnürringartige Wellen, die lokal den radioaktiv markierten Mageninhalt verdrängen, wandern die Magenkontraktionen pyloruswärts. Dieser Bereich weist im Vergleich zu den anderen, gerade nicht kontrahierten Magenanteilen eine geringere Aktivität auf. Entsprechend dem Fortschreiten der peristaltischen Welle verschiebt sich dieses Aktivitätsminimum. Abhängig von der Kontraktionsfrequenz wiederholt sich dieser Vorgang periodisch, wodurch im kondensierten Bild ein typisches Streifenmuster entsteht. Je stärker das Magenumen durch die peristaltische Schnürfurche eingeengt wird, je höher also die lokale Kontraktionsamplitude ist, desto deutlicher zeichnen sich im kondensierten Bild die charakteristischen Streifen ab. Umgekehrt führt eine erniedrigte Kontraktionsamplitude nur zu geringen, schlecht abgrenzbaren bzw. nicht mehr vorhandenen periodischen Aktivitätsschwankungen. Die Zahl der abgebildeten Streifen hängt von der Kontraktionsfrequenz ab, die typischerweise bei drei Kontraktionen in der Minute liegt. [Linke 1997 (A)].

Wie im Methodikteil beschrieben, lässt sich die Frequenz und Amplitude der Kontraktionen mittels FFT quantifizieren.

Vor antirefluxchirurgischem Vorgehen lag die Frequenz der Magenkontraktionen in unserem Patientenkollektiv im Normbereich. Postoperativ änderte sich die Frequenz nur gering, aber dennoch signifikant.

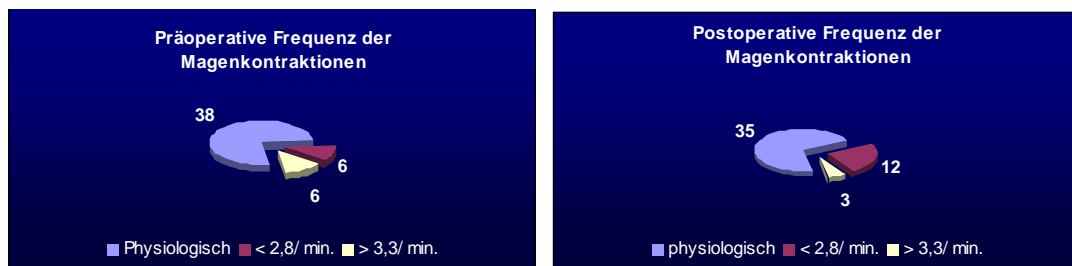
Tabelle 4: Peristaltik

	Prä OP	Post OP	p
Frequenz [min^{-1}]	$3,0 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,3$	$< 0,05$
Amplitude [%]	$19,4 \pm 9,5$	$18,0 \pm 9,7$	n.s.

Entsprechend Abbildung 29, fanden wir präoperativ bei 38 Personen Frequenz-Werte im Bereich von 2,8 bis 3,3 Kontraktionen pro Minute, 12 Patienten wiesen pathologische Werte auf, wobei 6/12 Personen unter, und 6/12 über dem Grenzwert lagen. Insgesamt erstreckten sich die Frequenzen von 2,30 bis 3,80 Kontraktionen pro Minute. Postoperativ befanden sich 35 Personen im typischen Intervall von 2,8 bis 3,3/min, 12 Patienten hatten eine zu niedrige Frequenz und drei lagen oberhalb des

festgesetzten Grenzwertes. Die Streubreite erstreckte sich von 2,0 bis 3,8 Kontraktionen pro Minute. Im Mittel nahm die Kontraktionsfrequenz geringfügig, aber signifikant ab.

Abbildung 29: Frequenz der Magenkontraktionen

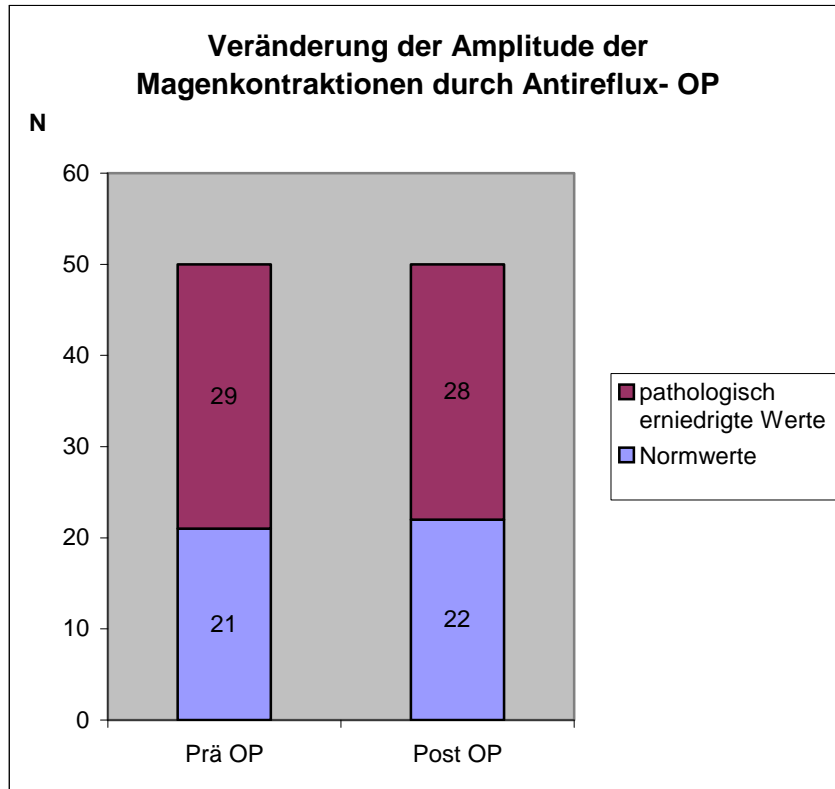


Der prä- und postoperative Vergleich zeigt eine signifikante Abnahme der Frequenz.

Wie Tabelle 4 zeigt, war die Amplitude der Magenkontraktionen präoperativ im Mittel grenzwertig erniedrigt, postoperativ veränderte sie sich nicht signifikant.

Für die Amplitude ergaben sich, graphisch dargestellt in Abbildung 30, vor der Antireflux-Operation bei 21 Personen Normwerte, 29 Patienten lagen unterhalb der Norm. Es ergaben sich Amplituden von 6 bis 45 %. Postoperativ befanden sich 22/50 Personen im Normbereich, die übrigen 28 wiesen pathologische Amplituden-Werte auf. Die Streubreite erstreckte sich hier von 3 bis 41 %.

Abbildung 30: Veränderung der Amplitude der Magenkontraktionen durch Antireflux-Operation



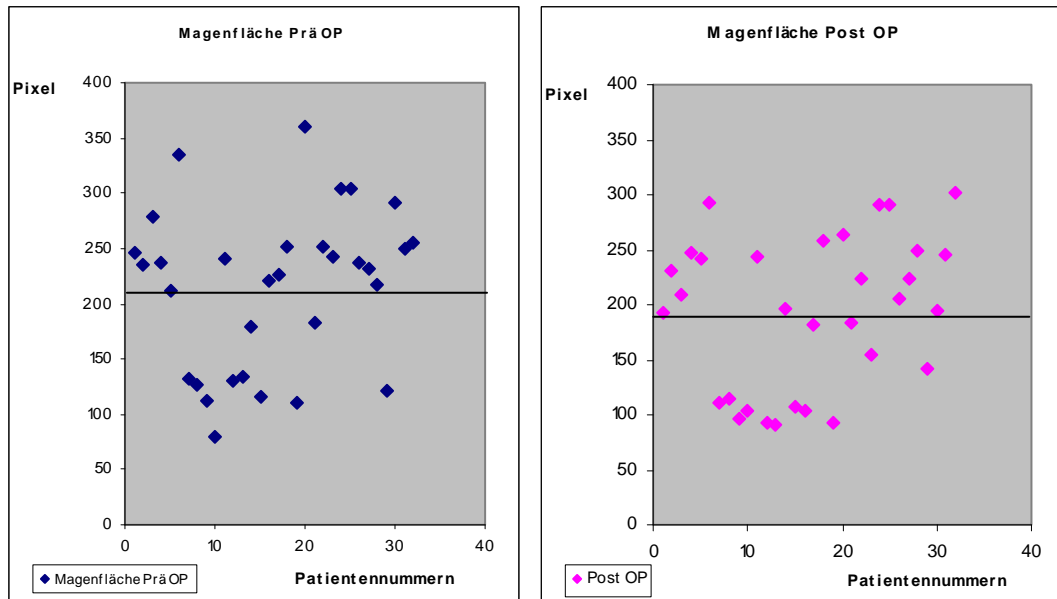
Postoperativ kommt es zu keiner signifikanten Veränderung der Amplitude der Magenkontraktionen.

3.3. Magenfläche

Als Maß für eine mögliche Volumenänderung des Magens nach Fundoplicatio wurde die Magenfläche prä- und postoperativ ausgemessen.

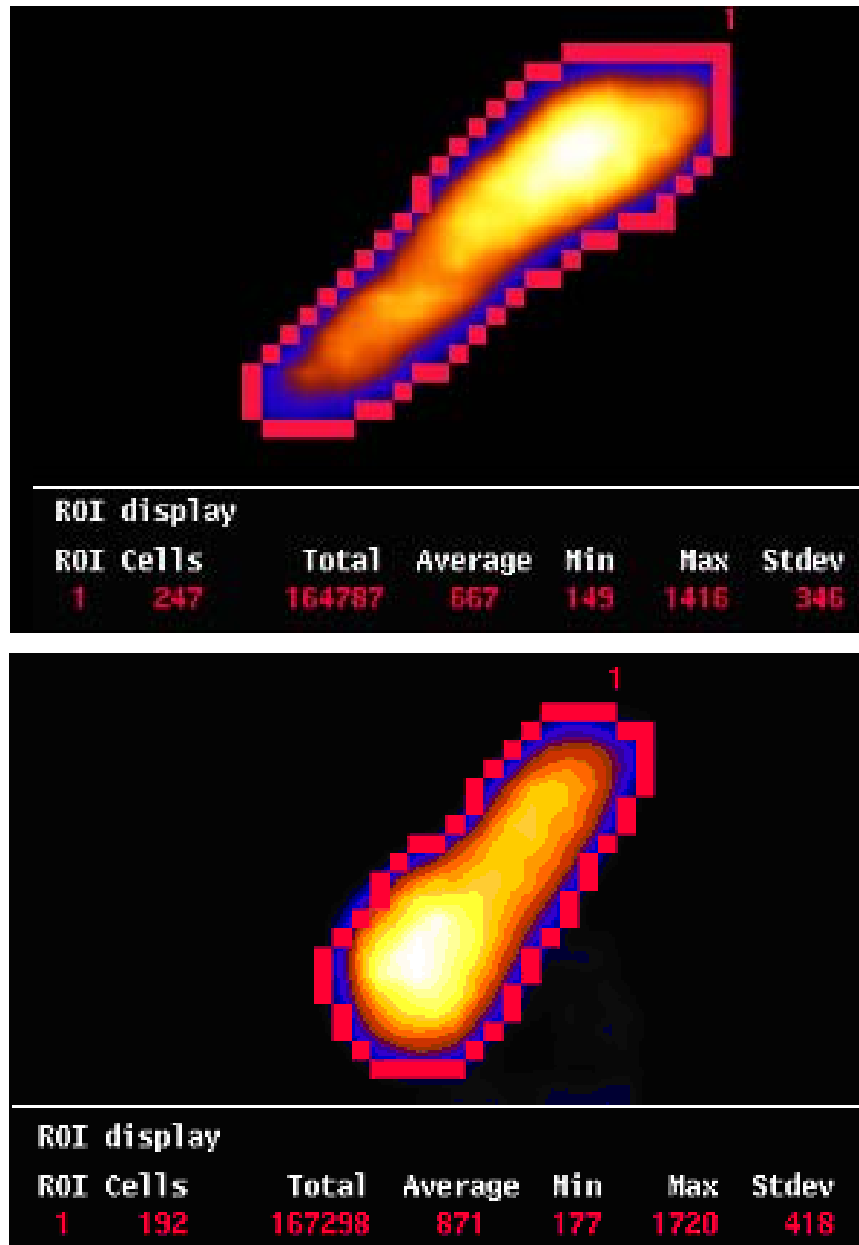
Bezüglich der szintigraphisch ausgemessenen Magenfläche stellten wir, dargestellt in Abbildung 31 und 32, im Durchschnitt eine signifikante Abnahme ($p=0,01$) der Pixel von präoperativ 214 auf postoperativ 193 fest.

Abbildung 31: Abnahme der Magenfläche durch Fundoplicatio



Postoperativ signifikante Abnahme der Magenfläche im Patienten-Kollektiv

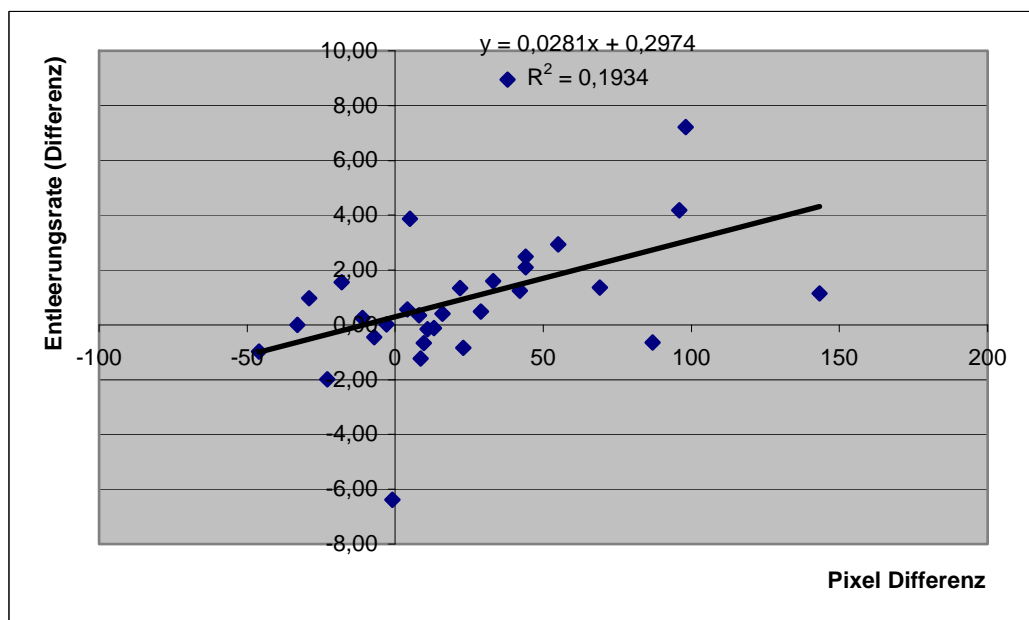
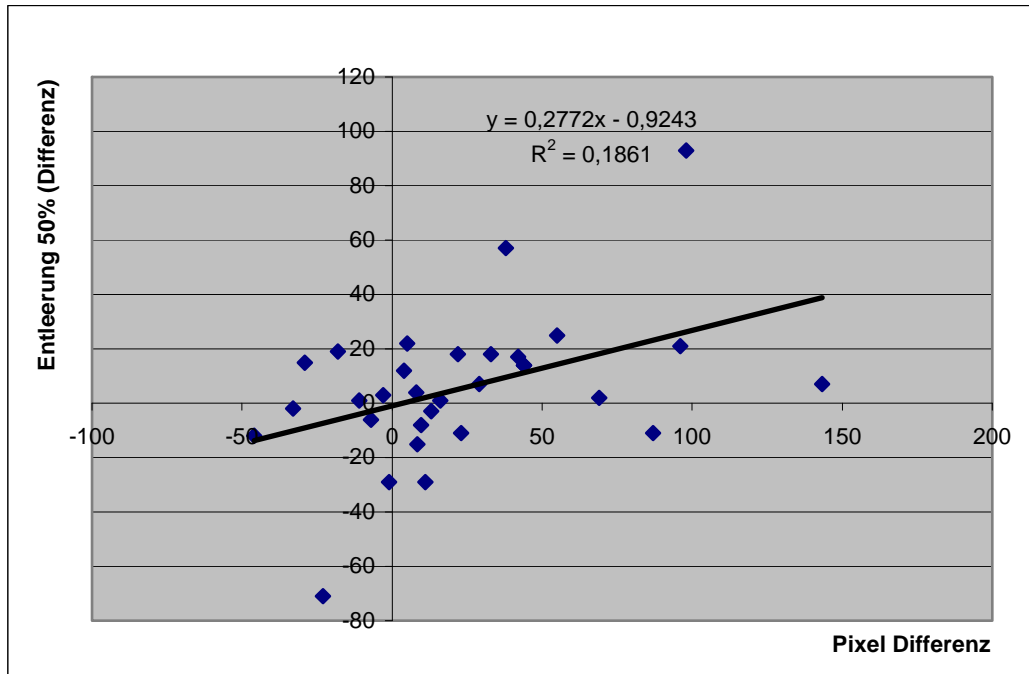
Abbildung 32: Patientenbeispiel - Magenfläche vor und nach Fundoplicatio (247 Pixel→192 Pixel)



Postoperative Abnahme der Magenfläche im Patientenbeispiel

Diese Reduzierung der Magenfläche korreliert, wie in Abbildung 33 ersichtlich, mäßig ($r = 0,44$, $p < 0,05$) mit der Abnahme der T50% bzw. der Zunahme der Entleerungsrate.

Abbildung 33: Pixel Differenz vs. Differenz Magen-Halbentleerung bzw. Entleerungsrate



Korrelation der postoperativ verkleinerten Magenfläche mit Abnahme der 50% Entleerung und Zunahme der Entleerungsrate

Ergeben sich für die Differenz der Pixel positive Werte, so entspricht das einer Verkleinerung der Magenfläche. Folglich bedeutet eine negative Pixel-Differenz, dass sich die Magenfläche vergrößert.

3.4. Grad der Ösophagitis (Klassifikation nach Savary-Miller)

Als maximaler Ausprägungsgrad vor der Operation war bei 8/50 Patienten das Stadium 0 einer Ösophagitis (nach Savary und Miller) (*Refluxkrankheit ohne Ösophagitis*, bei 9/50 Patienten das Stadium 1 (*umschriebene Erosionen*), bei 13/50 Patienten das Stadium 2 (*konfluierende Erosionen*), bei 6/50 Patienten das Stadium 3 (*zirkumferenzielle Erosion*), bei 4/50 Patienten das Stadium 4 (*Komplikationen (Ulkus, Stenose)*) und bei 10/50 Patienten das Stadium 5 (*Zylinderepithelmetaplasie/Barett*) dokumentiert.

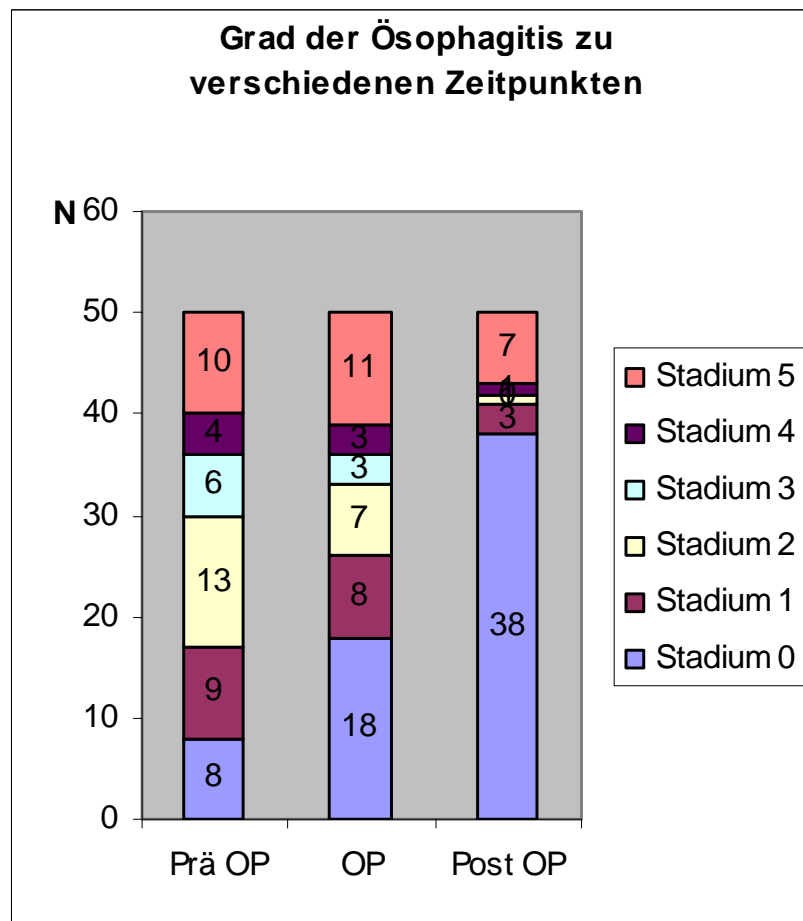
Da zwischenzeitlich eine medikamentöse Therapie durchgeführt wurde, hatten zum OP-Zeitpunkt 18/50 Personen keine Ösophagitis, 8/50 zeigten umschriebene und 7/50 Patienten hatten konfluierende Erosionen. In Stadium 3 und 4 befanden sich jeweils 3/50 Patienten. 11/50 Personen waren dem Stadium 5 zuzuordnen.

Nach dem operativen Eingriff hatten 38/50 Personen keine Ösophagitis, 3/50 Patienten befanden sich im Stadium 1 und 1/50 Patienten im Stadium 2. Dem Stadium 3 war niemand zuzuordnen, 1/50 Patienten zeigte das Stadium 4 und 7/50 Personen ordneten wir dem Stadium 5 zu. Eine Übersicht über die Verteilung der Stadien gibt Abbildung 34. Insgesamt verbesserte sich in unserem Kollektiv, wie Tabelle 5 zu entnehmen, der Ausprägungsgrad der Ösophagitis nach der Operation hochsignifikant ($p < 0,01$).

Tabelle 5: Grad der Ösophagitis

	Ösophagitis Grad	p
Maximal prä OP	$2,4 \pm 1,7$	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="font-size: 3em; margin-right: 10px;">}</div> <div> <p>n.s.</p> <p>< 0,01</p> </div> </div>
OP Zeitpunkt	$2,0 \pm 2,0$	
Post OP	$0,9 \pm 1,8$	

Abbildung 34: Grad der Ösophagitis



Hochsignifikante Verbesserung des Ösophagitisgrades nach Durchführung der Antireflux-Operation. Verbesserung bereits zum OP-Zeitpunkt, wohl aufgrund der zu diesem Zeitpunkt bereits stattgefundenen medikamentösen Therapie.

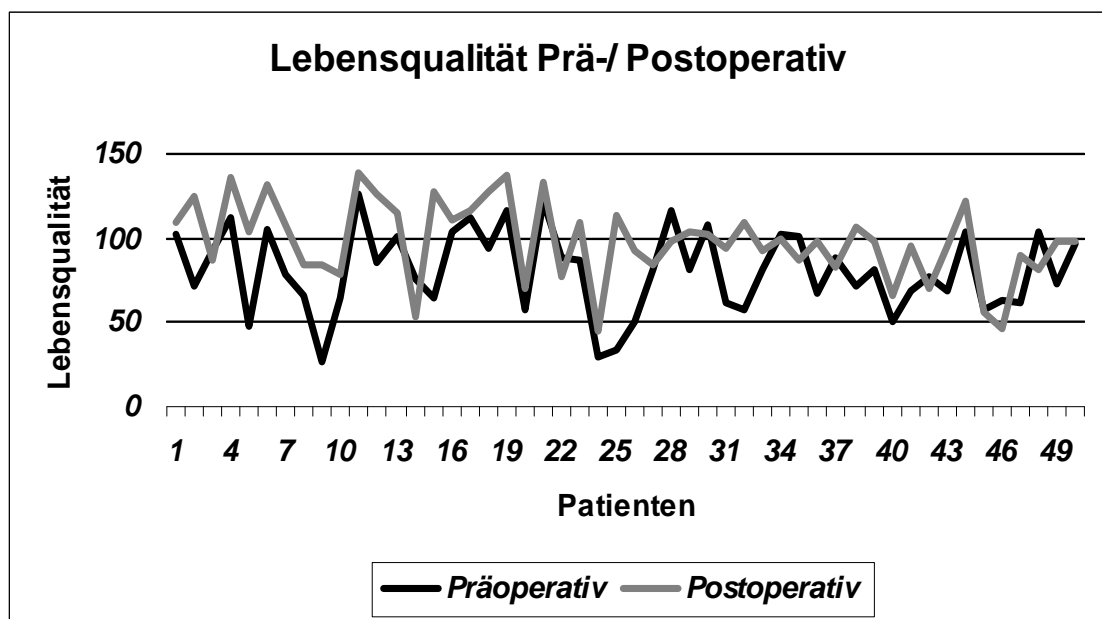
3.5. Lebensqualitäts-Score

Der präoperativ ermittelte gastrointestinale Lebensqualitätsindex [GQLI] nahm, wie in Tabelle 6 und Abbildung 35 dargestellt, postoperativ im Mittel signifikant zu, was einer subjektiv empfundenen Verbesserung der Lebensqualität entspricht ($p < 0,01$).

Tabelle 6: Lebensqualitätsindex

	GQLI	Streuung	P
Prä OP	$80,7 \pm 24,2$	27 – 126	< 0,01
Post OP	$98,3 \pm 23,4$	45 - 139	

Abbildung 35: Lebensqualität



Signifikante Zunahme des postoperativ erhobenen Lebensqualitätsindex, entsprechend einer subjektiv empfundenen verbesserten Lebensqualität.

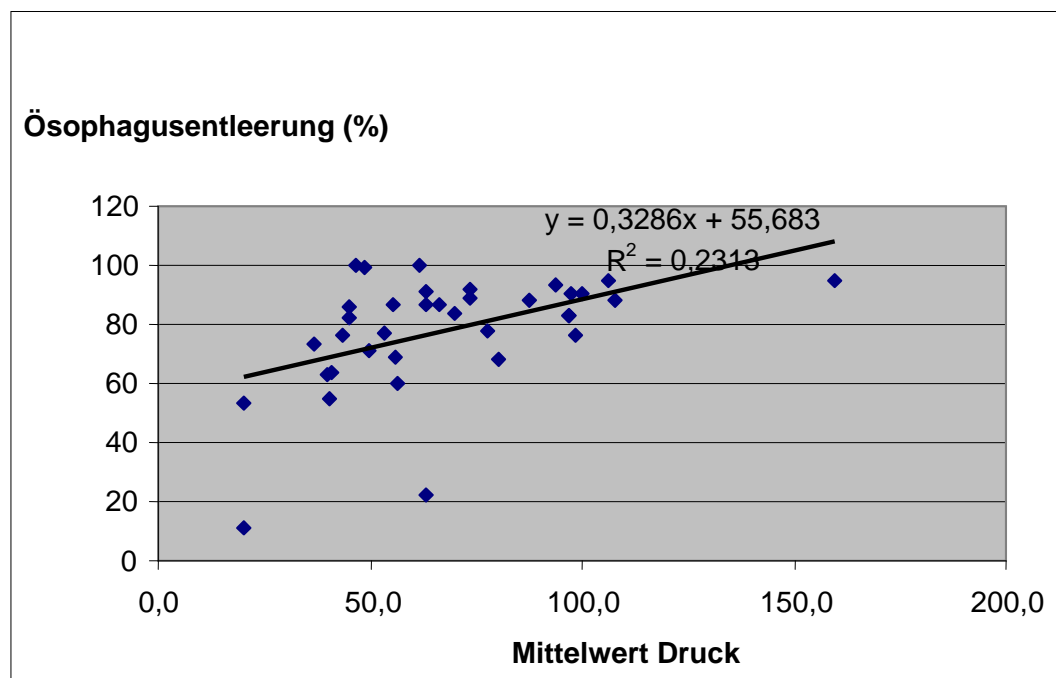
3.6. Korrelationen

3.6.1. Präoperative Zusammenhänge

3.6.1.1. Ösophagusparameter

Die prozentuale Entleerung des Ösophagus korrelierte, wie in Abbildung 36 dargestellt, mäßig ($r=0,52$; $p=0,0019$) mit den manometrisch bestimmten und gemittelten Druckwerten.

Abbildung 36: Mittelwert Druck vs. Ösophagusentleerung



Druck-Mittelwerte und prozentuale Ösophagusentleerung korrelieren mäßig.

Der Grad der Ösophagitis korreliert weder vor antirefluxchirurgischem Vorgehen ($r=0,03984$, $p=0,7836$), noch zum OP Zeitpunkt ($r=0,00166$, $p=0,9909$) mit der prozentualen Entleerung des Ösophagus.

Auch die Lebensqualität steht in keinem signifikanten Zusammenhang zu den Ergebnissen der Szintigraphie des Ösophagus ($r=0,09877$, $p=0,4950$).

3.6.1.2. Parameter der Magenfunktion

Zwischen der Magenentleerung und der Amplitude der Kontraktionen des Magens ließ sich in unserem Kollektiv keine signifikante Korrelation feststellen (Entleerungsrate vs. Amplitude: $r=0,095$, $p=0,5$). Ferner hat die Magenentleerung (Ret 30 min, T50%) keinen Einfluss auf den Ausprägungsgrad einer Ösophagitis, weder zum Zeitpunkt der OP ($r=0,034$, $p=0,8$), noch zu irgendeinem früheren Zeitpunkt ($r=0,007$, $p=0,96$).

Ebenso verhielt es sich mit dem Punktescore des Lebensqualitätsindex, der präoperativ keinen signifikanten Zusammenhang mit den Magenfunktionsparametern aufweist.

Die pH-Metrie hingegen korrelierte präoperativ mit den Parametern der Magenentleerung (T50% vs pH-Metrie: $r=-0,31$, $p=0,03$; Ret 30 min vs pH-Metrie: $r=-0,37$, $p<0,01$).

3.6.2. Postoperative Zusammenhänge

3.6.2.1. Ösophagusfunktion

Die präoperativ nachgewiesene Korrelation der Entleerungsrate des Ösophagus mit den manometrischen Messwerten konnte nach operativer Therapie nicht mehr nachgewiesen werden ($r=0,27$, $p=0,13$).

Ebensowenig wie schon vor der OP korrelierte der Grad der Ösophagitis auch nach chirurgischer Antirefluxtherapie nicht mit der prozentualen Entleerung des Ösophagus ($r=0,08$, $p=0,58$).

Auch die Ösophagusszintigraphie zeigt nach operativem Vorgehen keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Lebensqualitäts-Score ($r=0,21$, $p=0,14$).

3.6.2.2. Magenfunktion

Zwischen der Magenentleerung und der Amplitude der Kontraktionen des Magens ließ sich in unserem Kollektiv auch postoperativ keine signifikante Korrelation nachweisen (Entleerungsrate vs. Amplitude: $r=0,07$, $p=0,62$).

Im Unterschied zu den Untersuchungen vor der Operation und zum OP Zeitpunkt, als keine Korrelation zwischen dem Ausprägungsgrad der Ösophagitis und der Entleerungsrate festgestellt werden konnte, entdeckten wir nach antirefluxchirurgischem Vorgehen eine fragliche und auch nur sehr schwache Verknüpfung dieser Parameter ($r=0,28$, $p=0,048$).

Auch nach durchgeführten Anti-Reflux-Operationen korrelierte die Entleerungsrate nicht mit dem Summen-Punktwert des gastrointestinalen Lebensqualitätsindex ($r=0,097$, $p=0,50$). Die präoperative Korrelation mit den Ergebnissen der pH-Metrie war postoperativ nicht mehr nachweisbar (T50% vs pH-Metrie: $r=-0,09$, $p=0,56$; Ret 30 min. vs pH-Metrie: $r=-0,17$, $p=0,27$).

4. Diskussion

4.1. Die gastroösophageale Refluxkrankheit

Da die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), eine der häufigsten gastrointestinalen Störungen, mit Symptomen wie Sodbrennen, Regurgitation, Dysphagie und thorakalen Schmerzen, eine zunehmende Inzidenz (ca. 80-90 Erkrankte je 100000 Einwohner und Jahr) und Prävalenz (ca. 20%) aufweist, erscheint eine eingehende Beschäftigung mit diesem Krankheitsbild gerechtfertigt [Fisher 1978, Richter 1982, Fisher 1986, Schwizer 1993, Nilius 1995, Blomqvist 1996, Velanovich 1996, Locke 1997, Galmiche 1998, Velanovich 1998, Koop 2001, Duffy 2003, Mariani 2004, Jonaitis 2004, Herold 2005, Koop 2005].

Als prädisponierend für das Auftreten eines gastrointestinalen Reflux gelten Adipositas und Gravidität, sowie alle anderen Umstände, die mit einer Erhöhung des intraabdominellen Druckes einhergehen. Des Weiteren relevant sind Nikotin- und Alkoholabusus, sowie der Genuss von fetthaltigen Nahrungsmitteln, sauren Speisen und Getränken und Süßspeisen. Allerdings ist nur der Zusammenhang von Reflux mit Übergewicht und Nikotinabusus gesichert [Meining 1998, Nilsson 2003, Murray 2003, Herold 2005].

Die Ösophagitis als häufigste Komplikation der GERD hat eine Prävalenz von etwa 40 % [E.A.E.S. 1997, Velanovich 1998, Kao 2000, Herold 2005].

Die häufigste Manifestation der GERD (bis zu 70%!) ist die endoskopisch negative Refluxkrankheit [Martinez 2003, Kiesslich 2004, Herold 2005, Koop 2005, Emerenziani 2005 (B)], d.h. etwa zwei Drittel der Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit zeigen keine endoskopischen Veränderungen oder nur eine minimal change Ösophagitis. Diese endoskopisch negative Form der GERD bezeichnet man als nicht-erosive Reflux-Krankheit [NERD]. Die betroffenen Patienten klagen gewöhnlicherweise über Sodbrennen oder andere Reflux- typische Symptome und sind in ihrer Lebensqualität ähnlich eingeschränkt wie Patienten mit Reflux-Ösophagitis [Kiesslich 2004, Koop 2005].

4.2. Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Zur Therapie der Refluxkrankheit gibt es drei verschiedene Ansätze: Zuerst werden in der Regel konservative/diätetische Maßnahmen versucht, als nächstes werden zumeist Medikamente eingesetzt und zu guter Letzt kommen chirurgische Verfahren in Betracht.

4.2.1. Konservative/Diätetische Therapie

Diätetische Maßnahmen der Antireflux-Therapie wie Nikotin- und Alkoholkarenz, das Vermeiden von fetthaltigen Nahrungsmitteln, Süßspeisen, stark sauren Fruchtsäften und sauren Speisen, können ebenso wie das Schlafen mit erhöhtem Oberkörper, Vermeidung von beengender Kleidung und Reduzierung eines eventuell vorhandenen Übergewichtes eine Verbesserung der Refluxkrankheit bewirken [Meining 1998, Vogelbach 1998, DeVault 1999, Rattner 2000, Herold 2005].

4.2.2. Medikamentöse Therapie

Meist jedoch, lässt sich durch das Einhalten entsprechender Verhaltensregeln keine adäquate Linderung oder Heilung der Refluxkrankheit erzielen. Da die Refluxkrankheit zu 80 % chronisch verläuft, ist in diesen Fällen in der Regel die Indikation zu einer dauerhaften Therapie gegeben. Da bisher medikamentös keine kausale Therapie zur Verfügung steht, bedient man sich im Wesentlichen zweier Medikamentengruppen, denen ein symptomatischer Ansatz zugrunde liegt. *Prokinetika* (z.B.: Cisaprid) bewirken eine Erhöhung des Tonus des UÖS und beschleunigen die Passagezeit des Mageninhaltes.

Antazida wie H₂-Blocker (z.B.: Ranitidin) und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) (z.B.: Omeprazol) wirken über eine Verringerung der epithelschädigenden Wirkung

von Magensäure auf das Plattenepithel des Ösophagus [Mones 1995, Galmiche 1998, Meining 1998, Holzinger 2001, Powitzky 2003, Herold 2005].

Zur Heilung akuter Refluxläsionen, wie auch zur Erhaltungstherapie sind PPI die Medikamente mit der höchsten Effizienz. Da auch die Langzeittherapie mit PPI bezüglich Nebenwirkungen als bedenkenlos eingestuft wurde, sind PPI in der medikamentösen Refluxtherapie anderen Optionen vorzuziehen [Galmiche 1998, Meining 1998, DeVault 1999, Milkes 2004, Tack 2005, Koop 2005].

4.2.3. Operative Therapie

Mit Einführung der PPI in den späten 1980er Jahren verlor die chirurgische Antirefluxtherapie, die erstmals 1951 von Allison präsentiert wurde, aufgrund der hohen Wirksamkeit der medikamentösen Therapie und eines signifikanten Vorteils bezüglich einer Kosten-Nutzen-Analyse immer mehr an Bedeutung [Skinner 1985, Vogelbach 1998, Valiati 2000]. Seit Einführung des laparoskopische Zugangs 1991, mit verbesserten Kurzzeit-Ergebnissen und einer größeren Akzeptanz seitens der Patienten gewinnt die chirurgische Antirefluxtherapie jedoch wieder an Popularität [E.A.E.S. 1997, Fuchs 1998, Pointner 1998, DeVault 1999, Kleimann 1999, Eypasch 2000, Pessaux 2000, Rattner 2000, Watson 2001, Hüttl 2002, Tack 2005]. Vorteile des laparoskopischen Verfahrens im Vergleich zur offenen Operation, sind unter anderem in selteneren Wundinfektionen, geringerem Wundschmerz, schnellerer Genesung, kürzeren Krankenhausaufenthalten und besseren kosmetischen Ergebnissen zu sehen [Vogelbach 1998, Peters 1998, Eypasch 2000, Pessaux 2000, Farrell 2001, Granderath 2002, Hüttl 2002, Koop 2005]. Der minimal-invasive Ansatz hat keine Mortalität, und nur eine geringe Morbidität [Laws 1997, Pointner 1998, Zaninotto 2000, Power 2004]. Er behebt Refluxsymptome und die Ösophagitis in mehr als 90 % der Fälle [Zaninotto 2000]. Bei typischer Anamnese, klinischer Symptomatik und endoskopischem Nachweis einer Refluxösophagitis ist nach frustriertem konservativem Therapieversuch die Indikation zur laparoskopischen Fundoplicatio gegeben.

Die laparoskopische Fundoplicatio wird, da sie das Potential zur Heilung der Krankheit hat und da der minimal-invasive Zugang ein chirurgisches Vorgehen akzeptabler macht, oft als alternative und definitivere therapeutische Option der

GERD vorgeschlagen. Neue Entdeckungen schmälerten aber diesen Enthusiasmus, da bei bis zu 30% der Patienten Komplikationen wie z.B.: Dysphagie, Unfähigkeit aufzustoßen, Diarrhö und Flatulenz auftreten [Bisgaard 2004, Tack 2005].

Spechler und Mitarbeiter berichteten im Rahmen einer Follow-up Studie, dass 62% ihrer Studien-Patienten, die sich einer Fundoplicatio unterzogen auch postoperativ noch regelmäßig Antireflux-Medikamente einnahmen [Spechler 2001].

In einer retrospektiven Analyse von 84 Patienten, bei denen eine laparoskopische Antireflux-Operation durchgeführt wurde, ermittelten Klaus et al. postoperativ bei mehr als einem Drittel neue gastrointestinale Symptome wie Blähbauch und Diarrhö [Klaus 2003].

Mehrere Studien berichten über häufigen postoperativen Einsatz von Protonen-Pumpen-Inhibitoren. In einer Studie von Vakil et al. nahmen etwa ein Drittel der operierten Patienten weiterhin antisekretorische Medikamente und zwei Drittel gaben neue Symptome wie Blähungen, Dysphagie und Flatulenz an [Vakil 2003]. Bloomston et al. stellten bei 37% ihrer Patienten fest, dass diese vier Jahre nach durchgeführter Nissen-Fundoplicatio weiterhin säurehemmender Medikamente einnahmen [Bloomston 2003]. In einer randomisierten Kohortenstudie erhielten GERD-Patienten entweder eine Medikation mit PPI, oder sie unterzogen sich einer Fundoplicatio. In einem Nachbeobachtungszeitraum von vier Jahren konnten Kahrilas et al. bei der operativ behandelten Kohorte, im Vergleich zur medikamentös behandelten Gruppe, nur eine mäßige Abnahme der GERD feststellen [Khaitan 2003].

Diese Untersuchungen legen eine sorgfältige Auswahl der Patienten, die für eine operative Refluxtherapie in Frage kommen nahe. Da bei einem großen Teil der Refluxkranken bereits mithilfe säuresuppressiver Medikamente Symptombefreiung bzw. Linderung erreicht werden kann, ist eine gewissenhafte Stellung der OP-Indikation von essentieller Bedeutung. Eine Zuordnung der Patienten zum jeweils individuell am besten geeigneten therapeutischen Vorgehen sichert am ehesten den Erfolg der Behandlung und die Zufriedenheit des Patienten. Die Indikation zur Operation sollte auf jeden Fall erst nach fruchtlosem konservativen Therapieversuch gestellt werden.

Wichtig für die Auswahl der Behandlungsstrategie der GERD ist außerdem die Frage, ob das operative Vorgehen eventuell eine Verschlechterung der Ösophagus- und Magenfunktion bewirkt und ob mit einem erhöhten postoperativen Risiko bezüglich Mortalität und Morbidität zu rechnen ist.

Bislang gibt es nur wenige Daten, inwieweit eine laparoskopische Fundoplicatio die Motilität von Ösophagus und Magen beeinträchtigt. So führt die chirurgische Antirefluxtherapie zu einer Verkleinerung des Fundus, auch ist eine potentielle Vagusschädigung möglich, was auf die Entleerung und Motilität des Magens Einfluss nehmen könnte.

Zusätzlich könnte ein Zusammenhang zwischen Magenfunktionsstörungen und Reflux bestehen. Zur Untersuchung der Magenfunktion wurde in der vorliegenden Arbeit die Magenfunktionsszintigraphie herangezogen, die als Goldstandard für die Magenentleerungsmessung gilt. Da es sich bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit um ein multifaktorielles Geschehen handelt und der Ösophagus das primäre Erfolgsorgan der Erkrankung darstellt, betrachteten wir darüber hinaus die Auswirkungen der Operation auf die Speiseröhrenfunktion und analysierten die mittels Ösophagus-Szintigraphie gewonnenen Daten zur Ösophagusfunktion in Bezug zu einer möglicherweise existenten Ösophagitis.

4.3. Ösophagus-und Magenfunktionsstörungen und ihre Auswirkungen auf GERD und Ösophagitis

4.3.1. Ösophagusfunktionsszintigraphie

Die Ösophagusfunktionsszintigraphie wurde 1972 von Kazem eingeführt und anschließend von zahlreichen Arbeitsgruppen weiterentwickelt [Tatsch 2003, Tatsch 1996, Klein 1984, Blackwell 1983, Russell 1981, Kazem 1972]. Es handelt sich hierbei um ein nicht-invasives, quantifizierendes Verfahren zur Objektivierung einer Störung der Boluspassage durch die Speiseröhre [Katschinski 2002]. Die Untersuchung lässt sich ohne besonderen apparativen Aufwand in jeder nuklearmedizinischen Abteilung durchführen.

Bei der Ösophagusfunktionsszintigraphie wird der Bolustransit quantitativ anhand definierter Maßzahlen und qualitativ anhand kondensierter Bilder, einer Darstellung in Form von Ort-Zeit-Matrizen, beurteilt [Tatsch 2003]. Kondensierte Bilder werden

erzeugt, indem man den Informationsgehalt der Region of Interest [ROI], eines benutzerdefinierten Bildausschnittes jedes Einzelbildes einer dynamischen Studie durch zeilenweise Addition der Pixelinhalte in eine Spalte überführt. Durch chronologische Aneinanderreihung der Spalten aller Bilder entsteht eine Ort-Zeit-Matrix, in der die X-Koordinate die Zeit und die Y-Koordinate die räumliche Aktivitätsverteilung in der Speiseröhre repräsentieren [Tatsch 1996, Tatsch 2003, Linke 2003 (B)].

Eine derartige Matrix ist primär eine zweidimensionale Abbildung, welche durch eine größere dritte Dimension in Form einer Intensität, Farbe oder Grauschattierung ergänzt wird [Tatsch 1994, Linke 1997 (B)].

Eine normale Ösophaguspassage ist im kondensierten Bild durch einen zeit- und regelrechten Bolustransit bei jedem einzelnen Schluckvorgang gekennzeichnet. Die Speiseröhre ist zwischen den aufeinanderfolgenden Schluckakten nahezu vollständig entleert, und es verbleiben bei intakter Schleimhaut nur Spuren von Aktivität als Wandbeslag an der Oberfläche haften. Innerhalb einer Passagezeit von etwa 8-12 Sekunden ist der Transit eines Testbolus durch den Ösophagus in den Magen abgeschlossen. Geringfügige Abweichungen von der idealen Boluspassage sind Ausdruck der physiologischen Variation bei aufeinanderfolgenden Schluckvorgängen und haben per se keine pathologische Bedeutung. Eine systematische Analyse einzelner Schluckaktionen im Vergleich zu einer Serie von Schluckvorgängen hat gezeigt, dass die Bewertung von Einzelschlucken für semisoliden Boli im Mittel 25% falsch positiv und 27% falsch negativ Ergebnisse liefert [Tatsch 1991 (B), Tatsch 2003]. Die Variabilität szintigraphischer Einzelschluckdaten bewegt sich hiermit in derselben Größenordnung wie diejenige manometrischer Einzelschluck-Beobachtungen. So hat DeVault bereits 1987 nachgewiesen, dass aufgrund der intraindividuellen Variabilität weniger als 6 Schluckaktionen nicht ausreichen, die manometrischen Charakteristika der Ösophagusperistaltik hinreichend genau zu erfassen [DeVault 1987, Tatsch 2003]. Gleiches gilt für szintigraphische Verfahren zur Beurteilung der Boluspassage [Bartlett 1987, Tatsch 1991 (B), Tatsch 2003]. Das vergleichbare Ausmaß der Variabilität szintigraphischer und manometrischer Einzelschluckergebnisse belegt darüber hinaus, dass die Streuung der szintigraphischen Einzelschluckdaten weniger eine Unzulänglichkeit der Methodik, als vielmehr die real vorhandene Variabilität reflektiert [Tatsch 2003].

Die Interpretation kondensierter Bilder hat entscheidend von Analysen der Beziehungen zwischen Peristaltik und Passage an simultan durchgeführten manometrischen und szintigraphischen Untersuchungen profitiert [Tatsch 1992, Tatsch 2003]. Manometrisch normale Schluckaktionen mit regelrechter Amplitude in allen Ableitungen und fortgeleitete Peristaltik zeigten stets eine regelrechte Passage im kondensierten Bild. War die Druckamplitude in einzelnen Ableitungen reduziert, zog dies, je nach Ausmaß eine mehr oder weniger ausgeprägte Passagestörung in dem betreffenden Ösophagussegment nach sich. Simultane, nicht propulsive Kontraktionen riefen im kondensierten Bild oszillatorische Auf- und Abwärtsbewegungen des Bolus hervor. Ein unvollständiger Verschluss des unteren Sphinkters führte zu einem Rückfluss von Aktivität aus dem Magen in den Ösophagus. Intermittierend auftretende Störungen wie z.B. in Form einer fehlenden oder rudimentär ausgebildeten peristaltischen Aktion manifestieren sich szintigraphisch als Passagestop. Erst bei einer nachfolgenden Schluckaktion mit regelrechter Peristaltik wurde dann der liegengebliebene Bolus mitentleert. Normvarianten und Artefakte wie unkontrolliertes Nachschlucken riefen stets korrespondierende Befundmuster in beiden Untersuchungsmodalitäten hervor. An Simultanstudien wurde damit eindrucksvoll belegt, dass Kenntnisse der grundlegenden Zusammenhänge zwischen Peristaltik und Passage Rückschlüsse von kondensierten Bildmustern auf den jeweiligen manometrischen Befund zulassen und umgekehrt [Tatsch 1992, Tatsch 2003]. Als pathologische Hauptbefundmuster im kondensierten Bild sind ein Persistieren des Bolus oder größerer Anteile davon in bestimmten Abschnitten der Speiseröhre, oszillatorische Hin- und Herbewegungen eines Bolus innerhalb des Ösophagus, oder ein Rückfluss von Bolusanteilen aus dem Magen in die Speiseröhre zu betrachten. Die Hauptlokalisation und Ausdehnung des Befundes sind der Ortskomponente der Ort-Zeit-Matrix zu entnehmen. Der Schweregrad einer Störung wird visuell durch die Intensität der Radioaktivität repräsentiert. Zunahme der Aktivität von Schluck zu Schluck im Sinne einer Kumulation stellt dabei die schwerste Form der Passagebeeinträchtigung dar. Klinisch charakterisiert ein Persistieren des Bolus vor allem die Gruppe der hypo- bis amotilen Funktionsstörungen (z.B.: Kollagenosen, Achalasie, autonome Neuropathie bei Diabetes mellitus, neuromuskuläre Erkrankungen etc.). Hypermotile Muster wie die oszillatorischen Hin- und Herbewegungen des Bolus kommen überwiegend beim diffusen Ösophagospasmus vor, sind sporadisch aber auch bei anderen Erkrankungen (z.B.: hypermotile

Achalasie) zu beobachten. Ein Rückfluss von Bolusanteilen aus dem Magen in den Ösophagus reflektiert einen spontanen gastroösophagealen Reflux [Katschinski 2002, Tatsch 2003]. Das führende Befundmuster im kondensierten Bild, Hauptlokalisation und Ausdehnung einer Passagestörung und deren Schweregrad lassen über deren deskriptiven Charakter hinaus eine weiterführende art- und differentialdiagnostische Einordnung von Ösophagus-Motilitätsstörungen zu. Neben Mustern der normalen Variabilität wurden die spezifischen Charakteristika einiger Erkrankungen, wie der Achalasie, Ösophagospasmus, progressive systemische Sklerose, unspezifischen Motilitätsstörungen und Reflux gut charakterisiert [Klein 1984, Sand 1986, ÓConnor 1988, Tatsch 2003].

Die Ösophagusszintigraphie dient der Beurteilung des Bolustransports durch den tubulären Ösophagusabschnitt, mit dem Ziel, Motilitätsstörungen der Speiseröhre nachzuweisen oder auszuschließen. Der Normbereich für die ösophageale Entleerung liegt zwischen 85 und 100% [Tatsch 1996]. Über die Ursache einer Störung der Motilität der Speiseröhre kann allerdings die Szintigraphie, ebenso wenig wie die Manometrie als gegenwärtiger Goldstandard zur Verifizierung von ösophagealen Motilitätsstörungen, eine Aussage treffen. Vorteile der Szintigraphie sind ihre hohe Patientenakzeptanz, ihr nicht-invasiver Charakter, ihre im Vergleich zur Manometrie breite Verfügbarkeit und ihre schnelle Durchführbarkeit.

4.3.2. Ösophagus-Manometrie

Seit ihren Anfängen 1883 hat die Manometrie einen hohen Stellenwert in der Abklärung von Ösophagusfunktionsstörungen [Wallace 1990]. So erlaubt sie die Objektivierung der beiden häufigsten Ursachen der GERD, nämlich einer Insuffizienz des unteren ösophagealen Sphinkters und einer gestörten Ösophagus-Motilität [Schwizer 1993, Klein 1995, v. Schrenck 2000, Knippig 2001]. Die klinische Bedeutung manometrischer Funktionsdiagnostik zeigt sich vor allem bei Verdacht auf Refluxkrankheit ohne Ösophagitis, im Rahmen der Vorbereitung zu einem Antirefluxeingriff und zur postoperativen Kontrolle [Classen 1993].

Sie verfolgt einen anderen Ansatz als die Ösophagusszintigraphie, bei der nicht-invasiv die Boluspassage durch die Speiseröhre verfolgt wird, und sowohl quantitativ

als auch qualitativ der Bolustransit objektiviert werden kann. Aufgrund dieser unterschiedlichen Betrachtungsweise der Ösophagus-Funktion sollten beide Verfahren idealerweise kombiniert eingesetzt werden, um den größtmöglichen Informationsgehalt zu gewinnen. In unserem Patientenkollektiv fanden wir präoperativ eine mäßige Korrelation zwischen der szintigraphisch bestimmten Entleerung der Speiseröhre und dem manometrisch bestimmten Druck-Mittelwert. Dieser Zusammenhang war postoperativ nicht mehr feststellbar. Dies lag vermutlich an der Manschettenbildung um den Magen-Fundus, wodurch die Druckverhältnisse im Ösophagus verändert wurden.

Eine Schwäche der Manometrie liegt in ihrer Invasivität, die die Patienten-Compliance ungünstig beeinflussen kann [Jones 1995, Saß 1997].

Die Manometrie ist für eine exakte Platzierung der pH-Metrie Sonde erforderlich, da hierfür eine genaue Kenntnis der Lokalisation des UÖS nötig ist [DeVault 1999, Sifrim 2001, Vinjirayer 2003, Mariani 2004].

4.3.3. pH-Metrie

Nach ihrer Einführung 1884 durch Reichmann dient die pH-Metrie heute der Objektivierung und Quantifizierung eines gastroösophagealen Säurereflux [Vandenplas 1990, Kahrilas 2001, Schindlbeck 2003]. Mehr als zwei Drittel aller Refluxkranken weisen keine makroskopischen Läsionen auf, hier bietet die pH-Metrie die Möglichkeit auch die endoskopisch negative Refluxkrankheit zuverlässig zu diagnostizieren [Schindlbeck 2003, Kiesslich 2004, Emerenziani 2005 (A)].

Bei persistierenden Refluxsymptomen ohne Refluxösophagitis, bei atypischen retrosternalen Schmerzen mit unauffälligen Endoskopie- oder Röntgenbefunden und Ausschluss extraösophagealer Ursachen, und außerdem bei respiratorischen Beschwerden und vor geplanter Antireflux-Operation ist die pH-Metrie indiziert [Nilius 1995, DeVault 1999].

4.3.4. Auswirkungen von Reflux und Fundoplicatio auf die Ösophagusfunktion

In unserem Patientenkollektiv kam es postoperativ zu keiner signifikanten Verlangsamung der ösophagealen Transitzeit. Auch bei der Lokalisation der Störung der Ösophagusfunktion gab es prä- und postoperativ keine signifikanten Unterschiede. Die manometrisch für jedes Drittel der Speiseröhre separat bestimmten Drücke nahmen postoperativ im Mittel ab. Dies ergibt sich aus einer Druckreduktion im proximalen und distalen Ösophagus und einer Zunahme des Druckes im mittleren Speiseröhrenanteil. Diese Druck-Veränderungen wirken sich jedoch nicht auf die Funktion des Ösophagus aus und weisen auch keine Korrelation mit Lebensqualität oder Ösophagitis auf.

Ebenso wie die Lebensqualität in keinem signifikanten Zusammenhang zu den Ergebnissen der Szintigraphie des Ösophagus steht, korreliert der Grad der Ösophagitis nicht mit der prozentualen Entleerung des Ösophagus.

Hieraus zogen wir den Schluss, dass sich die operative Bildung einer Manschette um den Magenfundus nicht entscheidend auf die Funktion des Ösophagus auswirkt, und dass somit die Ösophagusfunktion auch nicht als ursächlich nicht für die Entstehung einer GERD anzusehen ist. Daraus resultiert unseres Erachtens auch die nicht vorhandene Korrelation der Ösophagusfunktion zu Lebensqualität und Ösophagitis-Grad.

In der Häufigkeit, wie oft die einzelnen Regionen der Speiseröhre von Störungen betroffen waren, gab es jedoch Unterschiede. Hier fiel auf, dass Behinderungen vor allem im unteren und mittleren Drittel der Speiseröhre, der so genannten Refluxzone, auftraten. Diese Beobachtung lässt sich leicht dadurch erklären, dass der Rückfluss von Speisebrei aus dem Magen über den unteren Ösophagussphinkter in die Speiseröhre erfolgt und von dort nach oben aufsteigt. Deshalb ist auch in den unteren Dritteln des Ösophagus häufiger Aktivität des Radiopharmakons nachweisbar als im oberen Abschnitt.

Ein weiterer Ansatz zur Erklärung dieser Ungleichheit bezüglich der Verteilung des Radiopharmakons in den verschiedenen Abschnitten des Ösophagus liegt vielleicht in der operativ gebildeten Manschette um den Magenfundus: hieraus kann eine Passagestörung des Speisebreis und dadurch eine erhöhte Retention in diesen Zonen resultieren. Die bereits präoperativ existente erhöhte Aktivität in den unteren Speiseröhren-Abschnitten lässt sich unseres Erachtens auf das Vorliegen einer

Ösophagitis, einhergehend mit einer Verschlechterung der Ösophagus-Funktion, zurückführen.

Bei der Lokalisation der Störung der Ösophagusfunktion gab es prä- und postoperativ keine signifikanten Veränderungen, das heißt sie waren unverändert vorhanden.

Die Ursache hierfür könnte in der Wahl des Kontrollintervalls begründet sein. Die meisten Patienten wurden nach zwei bis sechs Monaten nachkontrolliert. Möglicherweise ist diese Zeitspanne zu kurz um bereits zu einer signifikanten Verbesserung der Funktion der Speiseröhre zu führen. Eventuell liegt jedoch auch nach langjähriger Erkrankung schon eine irreversible Schädigung vor.

4.3.5. Magenfunktionsszintigraphie

In der Diagnostik von Magenfunktionsstörungen gilt die Magenszintigraphie als anerkannte Methode, wobei in der Routinediagnostik die quantitative Bestimmung der Magenentleerung im Vordergrund steht [Linke 1997 B, Linke 2000]. Die Magenfunktionsszintigraphie konnte sich in der Zwischenzeit, nachdem Griffith 1966 erstmals über eine szintigraphische Untersuchung der Magenpassage berichtete, durch den apparativen Fortschritt mit Gammakamera und computerisierter Auswertung zum Goldstandard für die nicht-invasive quantitative Bestimmung der Magenentleerung entwickeln [Griffith 1966, Fisher 1986, Stacher 1992, Classen 1993, Fraser 1993, Bennink 1998, Linke 1999, Kastelik 2002, Linke 2003 (A), Mariani 2004, Lorena 2004].

Die Zusammensetzung der verwendeten, radioaktiv markierten Testmahlzeit ist bislang noch nicht standardisiert und weist daher eine große Variationsbreite auf. Es gibt allerdings einige Kriterien, die erfüllt sein sollten [Donohoe 1999, Linke 1999]. Die Einnahme der Testspeise sollte möglichst rasch erfolgen können (Festspeisen innerhalb von 10 Minuten, semisolide Testspeisen innerhalb von 2-3 Minuten).

Beispiele für feste Testspeisen sind Eier (Rührei, gekochtes Eiweiß, hartgekochtes ganzes Ei), Hackfleisch oder (Hühner-) Leber [Linke 1997 (A), Linke 1997 (B), 2003, Ziessman 2004].

Bei Verwendung von semisoliden Testspeisen können Magenfunktionsparameter mit vergleichbarer Sensitivität erhoben werden wie mit Festspeisen, ihr Vorteil liegt

jedoch in verkürzten Untersuchungszeiten. Beispiele für semisolide Speisezubereitungen sind Haferschleim, Reisschleim, Cornflakes, Apfelmus oder Kartoffelbrei. Hier stehen zahlreiche preisgünstige Fertigprodukte zur Verfügung, die eine problemlose Bevorratung ermöglichen und ohne großen Arbeitsaufwand in standardisierter Weise angerührt werden können.

Die szintigraphische Untersuchung der Magenfunktion repräsentiert ein sehr einfaches und zuverlässiges Verfahren zur exakten Quantifizierung der Magenentleerung bei gesunden Probanden (etwa im Rahmen von Studien) oder bei erkrankten Personen. Die fehlende Invasivität der Methode und die daraus resultierende hohe Akzeptanz bei den Patienten, die Verfügbarkeit an vielen Kliniken, die geringe Strahlenexposition und die Tatsache, dass eine physiologische Testspeise Verwendung findet, stellen die Vorteile szintigraphischer Verfahren dar [Seibert 1983, Tatsch 1991 (A), Shay 1992, Classen 1993, Klein 1995, Bennink 1998, Donohoe 1999, Linke 1999, Linke 2003 (A), Mariani 2004]. Aus strahlenhygienischer Sicht sind dank der relativ geringen Strahlenexposition (Bundesamt für Strahlenschutz: ca. 0,024 mSv/MBq eingesetzter Aktivität) Wiederholungsuntersuchungen wie etwa im Rahmen von Studien oder zur Verlaufs- und Therapiekontrolle ohne weiteres möglich. [Donohoe 1999, Linke 1999]. Bisher beschränkt sich der Einsatz der Magenfunktionsszintigraphie in der Regel auf quantitative Analysen der Magenentleerung anhand von Zeit-Aktivitätskurven. Die Magenentleerung ist eine wichtige Teilfunktion der motorischen Funktion des Magens und wird durch komplexe Interaktion zahlreicher mechanischer, humoraler und hormoneller Parameter moduliert. Die alleinige Messung der Magenentleerung ermöglicht allerdings nur eine indirekte und inkomplette Beurteilung der motorischen Magenfunktion, insbesondere erhält man keinerlei Informationen über die physiologischen und pathophysiologischen Motilitäts-Mechanismen, die einer geänderten (z.B.: unter pharmakologischen Einfluss) oder einer gestörten (z.B.: durch Krankheit) Magenentleerung zugrunde liegen. Hier ist eine ergänzende Visualisierung und Charakterisierung der peristaltischen Aktivität des Magens hilfreich. Eine derartige Analyse kann durch spezielle Bearbeitungsschritte und Auswertungen von geeignet akquirierten Magenszintigrammen, wie im Methodenteil beschrieben, bewerkstelligt werden [Ham 1995, Linke 2000].

4.4. Zusammenhang zwischen Magenfunktionsstörungen, GERD und Ösophagitis

Eine gestörte Magenentleerung hat eine starke Korrelation zu schwerem Reflux und der Ösophagitis als häufigste Komplikation der GERD [Skinner 1985]. Es ist jedoch nicht bekannt, ob die verzögerte Magenentleerung dem pathologischen Reflux vorausgeht, oder ob eine periösophageale Entzündung bei Refluxösophagitis möglicherweise die Vagusfunktion beeinflusst und dadurch die Entleerung des Speisebreis aus dem Magen behindert [Skinner 1985]. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei, ebenso wie bei dem Modell der Pathogenese des Reflux, um ein multifaktorielles Geschehen, bei dem jedoch Ursache und Wirkung nicht eindeutig zu bestimmen sind.

Insgesamt zeigten in unserem Patientengut präoperativ 60 % eine erhöhte Retention der Testspeise nach 30 Minuten (Norm: < 35 %) und 54 % eine verzögerte Magen-Halb-Entleerung (Norm: < 25 Minuten). Diese Magenfunktionsstörung ist ein Bestandteil des multifaktoriellen Modells der Pathogenese der Reflux-Krankheit: die verzögerte Magenentleerung mit Dilatation des Magens und Erhöhung des intragastralen Druckes, sowie die Hypersekretion von Magensäure führen zu vermehrtem Reflux [Meining 1998, Vinjirayer 2003, Mariani 2004]. In unserer Studie bedienten wir uns zur Objektivierung und Quantifizierung der Funktionsparameter von Speiseröhre und Magen szintigraphischer Verfahren. Wie oben dargestellt gestattet die Ösophagusszintigraphie die Diagnostik von Motilitätsstörungen des tubulären Ösophagus. Sie ermöglicht eine Bewertung des ösophagealen Transportes physiologischer Nahrung, der ösophagealen Clearance und einer eventuelle Störung der Boluspassage durch die Speiseröhre. Die Magenszintigraphie, erlaubt die Messung der Magenentleerung und Magenfunktion.

Vorteile der szintigraphischen Verfahren liegen in ihrer fehlenden Invasivität, der geringen Strahlenbelastung und der daraus resultierenden hohen Patienten-Akzeptanz. Eine verzögerte Magenentleerung stellt, wie bereits mehrfach ausgeführt, infolge einer gestörten Reservoir-Funktion des Magens, neben einer Störung des unteren ösophagealen Sphinkters und einer ungenügenden Clearance der tubulären Speiseröhre, eine der drei Hauptursachen für den Reflux von Mageninhalt in die Speiseröhre dar [E.A.E.S. 1997, Meinung 1998, Estevao-Costa 2001].

In unserer Studie zeigte sich eine geringe, aber signifikante, negative Korrelation der Magenentleerung (Ret 30 min, T50%) und der pH-Metrie. Das heisst, dass der Reflux-Score umso höher war, je schneller die Magenentleerung vonstatten ging. Eine mögliche Ursache hierfür sehen wir in der fehlenden Abpufferung der zurückfliessenden Magensäure durch den Speisenbrei. Somit entspräche eine rasche Entleerung des Mageninhaltes einer kurzen Pufferwirkung, eine langsame Magenentleerung hingegen hätte eine verlängerte Säure-Pufferung zur Folge.

Ein anderer Ansatz verfolgt, entsprechend der bereits dargelegten Überlegung die Frage, ob die verzögerte Magenentleerung Ursache oder Folge der Refluxkrankheit ist. Möglicherweise führt die periösophageale Entzündung zu einer Störung proximaler vagaler Fasern. In Folge dessen wäre eine Beeinträchtigung der rezeptiven Relaxation/Akkommodation ursächlich für eine beschleunigte Entleerung des Mageninhaltes. Dementsprechend würde aus der Korrelation eines hohen pH-Scores, mit dem Vorhandensein einer Ösophagitis aufgrund einer beschleunigten Magenentleerung eine Zunahme der Ösophagitis und somit ein Fortschreiten der periösophagealen Entzündung resultieren.

In unseren Untersuchungen war eine präoperativ festgestellte Korrelation der Magenentleerungsparameter postoperativ nicht mehr vorhanden. Es stellte sich heraus, dass in unserem Kollektiv die Patienten mit den niedrigsten pH-Metrie-Scores die langsamste Magenentleerung hatten und die Patienten mit den höchsten Punktwerten am schnellsten entleerten. Dies widersprach unserer ursprünglichen Annahme, dass eine langsame Magenentleerung das Auftreten von Reflux begünstigt. Zu erklären wäre diese Divergenz wohl am ehesten damit, dass wahrscheinlich die Patienten mit den ursprünglich schwersten Refluxsymptomen die umfangreichste medikamentöse Therapie erhielten. Einer Studie von Tougas et al. folgend verlangsamt die Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren wie Omeprazol die Magenentleerung [Tougas 2005]. Dies stellt eine plausible Erklärung für unsere Ergebnisse dar, wonach eine verzögerte Magenentleerung mit niedrigeren pH-Metrie Werten korreliert.

McCallum et al. sowie Mariani et al. zeigten bei einem hohen Prozentsatz Refluxkranker (>40 %) eine Magenmotilitätsstörung [McCallum 1981, Viljakka 1999, Mariani 2004]. Behar entdeckte bei Erwachsenen eine Korrelation von antraler Motilitätsstörung mit einer Reflux-Ösophagitis [Behar 1978].

Herculano et al. hingegen fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen GERD-Patienten und einer Kontroll-Gruppe bezüglich der Magenfunktion. Auch der Nachweis einer Beziehung zwischen verzögerter Magenentleerung und dem Ausmaß des gastroösophagealen Reflux gelang nicht [Herculano 2004].

Auch in unserem Patientenkollektiv konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer verzögerten Magenentleerung und dem Grad der Ösophagitis feststellen. Diese mangelnde Korrelation, sowohl prä-, als auch postoperativ, lässt sich am besten dadurch erklären, dass die Patienten in unserer Untersuchung meist schon eine längere Krankengeschichte aufweisen und daher bereits medikamentös vorbehandelt waren, wodurch sich keine objektiven Aussagen bezüglich des Ausmaßes der Entzündung der Speiseröhre mehr treffen lassen. Die in unserem Patientengut aufgetretene Verringerung der schwereren Ausprägungsgrade zum OP-Zeitpunkt im Vergleich zum maximalen Schweregrad im Rahmen früherer Untersuchungen spricht für diese Annahme. Diese Verbesserung des Grades der Speiseröhrenentzündung lässt sich auf die nach der Diagnose der Refluxkrankheit eingeleitete medikamentöse Therapie zurückführen.

4.5. Einfluss der chirurgischen Antirefluxtherapie auf Magenentleerung und eventuelle Motilitätsstörungen

Viljakka et al. stellten bei GERD Patienten im Vergleich mit einer Kontrollgruppe präoperativ eine langsamere Magenentleerung und postoperativ eine schnellere Magenentleerung fest, der Unterschied war jedoch jeweils nicht signifikant. Im isoliert betrachteten Kollektiv der Reflux-Patienten hatte sich drei Monate postoperativ die 50 % Entleerungszeit signifikant von 113 auf 78 Minuten reduziert ($p=0,001$) [Viljakka 1999].

Viljakka et al. konnte weder prä- noch postoperativ einen Zusammenhang zwischen T50% und dem Alter des Patienten feststellen konnten, wodurch belegt wurde, dass die beschleunigte Magenentleerung keiner spontanen Veränderung der Magenfunktion mit zunehmendem Alter entspricht, sondern als Ergebnis der Operation anzusehen ist [Viljakka 1999].

Maud et al. dokumentierten postoperativ ebenfalls eine signifikante Verbesserung ($p < 0,001$) der bei bis zu 40% der Reflux-Patienten verzögerten Magenentleerung [Maud 2004].

Auch wir konnten in unseren Untersuchungen nach antirefluxchirurgischem Vorgehen eine schnellere Magenentleerung feststellen als in der Ausgangsuntersuchung. So verkürzte sich die T50% (= 50 % Entleerungszeit) von 27 auf 19 Minuten. Ebenso verringerte sich die Retention des Speisebreis nach 30 Minuten von 41 % auf physiologische 30 %. Dieser Beobachtung liegt wahrscheinlich eine, durch die Bildung einer Manschette um den Magenfundus zustande kommende, intragastrale Druckerhöhung zugrunde. Durch die operative Verstärkung des Fundus wird das Zurückfließen des Speisebreis in die Speiseröhre behindert, wodurch die orthograde Entleerung in das Duodenum effizienter und schneller vonstatten geht.

Hierzu passt die prä- und postoperative Ausmessung der Magenfläche. Mit dieser Methode konnten wir feststellen, dass sich im Durchschnitt die Magenfläche von präoperativ 214 Pixel auf postoperativ 193 Pixel signifikant verkleinerte. Diese Abnahme der Magenfläche korreliert, wenn auch nur mäßig, mit der Abnahme der T50% ($r = 0,44$).

Dieses Ergebnis deckt sich mit der bereits erläuterten Vorstellung, dass es durch die operative Verkleinerung des Magenfundus und einer wahrscheinlich damit einhergehenden intragastralen Druckerhöhung zur Beschleunigung der Magenentleerung kommt.

Die ursprüngliche Vermutung, die Beschleunigung der Magenentleerung läge an einer Steigerung der Peristaltik, bestätigte sich nicht, da die Peristaltik unverändert blieb.

4.6. Beurteilung der Vagusfunktion vor und nach Fundoplicatio

Die Funktion des Nervus vagus ist zweigeteilt:

Aufgabe des proximalen Nervus vagus, in dem afferente Fasern zur Vermittlung vagovagaler Reflexe verlaufen, ist die Koordination der motorischen Funktion von Ösophagus und Magen [Klinke 2001]. Der proximale Magen hat die Fähigkeit auf Volumenzuwachs mit einer Muskelrelaxation zu reagieren, um somit den intramuralen Druck bis zu Volumenzunahmen von mehr als zwei Litern konstant zu halten. Dies

wird ermöglicht durch gastrale Akkomodation, also eine Anpassung des Magens an seine Füllung nach Nahrungsaufnahme. Diese beruht auf zwei Mechanismen: Erstens auf einer direkten Dehnung der Muskelfasern des Magens durch den Speisebrei und zweitens auf der so genannten rezeptiven Relaxation, bei der durch den Schluckakt rezeptorvermittelt vagale Fasern erregt werden, die wiederum zu einer Entspannung der Magenmuskulatur führen [Urbain 1995 (A), Linke 1997 (A), Schiebler 1999, Schmidt 2000, Klink 2001, Siewert 2003, Linke 2003, Mariani 2004].

Die Aufgabe des distalen und trunculären N. vagus besteht darin, dass er als zusätzlicher, durch die Nahrungsaufnahme gesetzter Reiz, für die Generierung eines Aktionspotentials und somit einer Kontraktionswelle nötig ist. Diese Kontraktionswellen des Magens (= Peristaltik) können szintigraphisch nachgewiesen werden. Auslöser für das Aktionspotential kann alternativ auch ein hormoneller Reiz, wie etwa Gastrin sein [Schmidt 2000, Klink 2001, Linke 1997 (A), Mariani 2004].

Eine Schädigung bzw. operative Durchtrennung des Nervus vagus führt zur Anperistalsis. In unserem Patientenkollektiv können wir eine postoperative Vagus-Schädigung nahezu ausschließen, da diese mit einer deutlich veränderten Peristaltik einhergehen würde, wobei die Peristaltik in unseren Untersuchungen durch die Funduplicatio nur gering verlangsamt wurde.

Maud et al. untersuchten in einer prospektiven Studie, ob eine Schädigung des Nervus Vagus Auswirkungen auf die Magenentleerung und den Erfolg einer laparoskopischen Hemi-Funduplicatio hat. Sie stellten fest, dass sich die Magenentleerung nach durchgeführter Hemi-Funduplicatio signifikant beschleunigte ($p < 0,001$), was auch bei den Patienten, bei denen eine postoperative Vagus-Schädigung vermutet wurde, der Fall war. Die Integrität des Nerven wurde indirekt mittels der Antwort von pankreatischem Polypeptid auf eine Insulin induzierte Hypoglykämie bestimmt. Maud et al. folgerten in ihrer Studie, dass eine Verletzung des Nervus Vagus keinen Einfluss auf die Magenentleerung und somit auf den Erfolg der operativen Antirefluxtherapie hat, da sich die Magenentleerung sowohl nach Hemi-Funduplicatio ohne Schädigung des Nerven, als auch nach Durchtrennung des Nervus Vagus beschleunigte [Maud 2004].

Entsprechend den bereits aufgeführten Aufgaben des Nervus vagus können wir diese Einschätzung nicht teilen, da die rezeptive Relaxation und Generierung eines zusätzlichen Aktionspotentials bzw. das Fehlen dieser vagalen Funktionen, sich nach unserem Erachten zwangsläufig auf die Magenentleerung und das operative Ergebnis

auswirken würden. So führt eine Schädigung des proximalen Nervus Vagus zu einer verminderten Fundusrelaxation und somit zu einer Beschleunigung der Magenentleerung, wohingegen eine Schädigung des distalen Nerven zu Anperistalsis und somit einer Verzögerung der Magenentleerung führt.

4.7. Zusammenhang von Lebensqualität und Ösophagus- bzw. Magenfunktion vor und nach Fundoplicatio

Duffy et al. gelang es, eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach antirefluxchirurgischem Vorgehen nachzuweisen. 80 Prozent der GERD-Patienten kamen postoperativ ohne Medikamente aus und die Quality-of-Life (QOL) Scores verbesserten sich signifikant. Außerdem konnten sie belegen, dass die laparoskopische Nissen-Fundoplicatio unabhängig vom Charakter der Symptome („typisch“ vs. „untypisch“) die Lebensqualität von Reflux-Patienten verbessert [Duffy 2003].

Velanovich et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die präoperative Erhebung eines Lebensqualitäts-Index nicht nur für den subjektiven Vergleich mit dem postoperativem Ergebnis von Interesse ist, sondern dass hierdurch bereits vor geplantem antirefluxchirurgischen Vorgehen Reflux-Patienten identifiziert werden können, bei denen zu befürchten steht, dass sie mit dem Operationsergebnis unzufrieden sein werden. Seine Arbeitsgruppe propagiert, dass jene Patienten, die mit dem Ergebnis der Antireflux-Operation unzufrieden waren, im Vergleich mit den zufriedenen Patienten, präoperativ schlechtere Punktwerte des Lebensqualitäts-Index erreichten. Es konnte allerdings kein definitiver Ausschluss-Grenzwert gefunden werden, weswegen weiterhin die Notwendigkeit einer für jeden Patienten individuellen Abwägung von Pro und Contra betont wurde [Velanovich 1998, Velanovich 2004].

Mehrere andere Studien konnten ebenfalls eine Verbesserung nach laparoskopischer Fundoplicatio belegen [Blomqvist 1996, Peters 1998, Trus 1999, Rattner 2000, Markus 2002, Fernando 2002, Granderath 2002].

Auch wir konnten in unserem Patientenkollektiv eine subjektiv empfundene Verbesserung der Lebensqualität feststellen. Dieses Ergebnis entspricht auch unseren Erwartungen, da man durch die kausale Therapie der Verstärkung des UÖS weniger

Reflux Ereignisse erwartet und somit auch zumindest eine Reduktion, wenn nicht gar völliges Ausbleiben der GERD-Symptome.

In unserer Untersuchung korrelierten weder die prä- noch die postoperativ erhobenen Werte des gastrointestinalen Lebensqualitätsindex mit dem Ausmaß der Ösophagitis zum Operationstermin, oder mit dem maximalen Ausprägungsgrad der Speiseröhrentzündung zu irgendeinem früheren Zeitpunkt (Präoperativ: $r = 0,28391$, $p = 0,0457$; Postoperativ: $r = 0,28662$, $p = 0,0436$; Maximalwert früher: $r = 0,29105$, $p = 0,0403$).

Dieser Sachverhalt entspricht aber vollends unseren Erwartungen, da die Symptomatik und subjektiv empfundene Intensität der Beschwerden, die mittels des gastrointestinalen Lebensqualitätsindex evaluiert wird, wie bereits dargelegt keinen Vorhersagewert bezüglich des Vorhandenseins und Schweregrades einer Ösophagitis und ihrer Komplikationen hat [Galmiche 1998].

4.8. Zusammenfassende Betrachtung und Wertung der gewonnenen Erkenntnisse

Um Auswirkungen der chirurgischen Antirefluxtherapie auf die Ösophagusfunktion, die Magenentleerung und eventuell bereits präoperativ vorhandene Motilitätsstörungen beurteilen zu können, bedienten wir uns szintigraphischer Verfahren, da diese zur Objektivierung und Quantifizierung der Funktionsparameter von Speiseröhre und Magen optimal geeignet sind. Es handelt sich um nicht-invasive Untersuchungen mit geringer Strahlenexposition und einer hohen Akzeptanz durch die Patienten.

Wir konnten zeigen, dass sich die Magenentleerung nach Fundoplicatio beschleunigt. Da wir bei unseren Untersuchungen der gastralen Peristaltik keine signifikanten Veränderungen feststellen konnten, lässt sich schlussfolgern, dass es intraoperativ vermutlich zu keiner Schädigung des Nervus Vagus kam, da diese mit einer veränderten Peristaltik einhergehen würde.

Unsere ursprüngliche Vermutung, die Beschleunigung der Magenentleerung läge an einer Veränderung der Peristaltik, konnte nicht bestätigt werden, dagegen zeigte die Analyse der Magenfläche als Maß für das Magenvolumen, dass die postoperativ

verkleinerte Magenfläche signifikant mit der Abnahme der 50 % Entleerungszeit korrelierte. Hierdurch erhärtete sich die Auffassung, dass die beschleunigte Magenentleerung aus der chirurgischen Fundus-Verkleinerung und einer vermutlich damit einhergehenden intragastralen Druckerhöhung resultiert.

Im Unterschied zur Magenfunktion kam es in unserem Patientenkollektiv zu keiner signifikanten Veränderung der ösophagealen Entleerung und auch bei der Lokalisation der Störung der Ösophagusfunktion gab es prä- und postoperativ keine signifikanten Unterschiede, also ist durch die Fundoplicatio keine Schädigung des Ösophagus zu erwarten.

Wie in anderen Studien bereits dokumentiert, konnten auch wir in unserem Patientenkollektiv eine subjektiv empfundene Verbesserung der Lebensqualität feststellen, was bedeutet, dass die Lebensqualität hauptsächlich durch die Symptome der GERD eingeschränkt war. Dieses Resultat entsprach auch unseren Annahmen, da man durch die Operation weniger Reflux-Ereignisse und dadurch ein Nachlassen der GERD-Symptome erwartet.

Da bei einem großen Teil der Refluxkranken bereits mithilfe säuresuppressiver Medikamente Symptomfreiheit bzw. Linderung erreicht werden kann, ist eine sorgfältige Auswahl der Patienten, die für eine operative Refluxtherapie in Frage kommen, für das Resultat essentiell. Eine gewissenhafte Zuordnung der Patienten zu dem entsprechend dem jeweiligen Stadium der Refluxkrankheit individuell am besten geeigneten therapeutischen Vorgehen, sichert am ehesten den Erfolg der Behandlung und die Zufriedenheit des Patienten.

Die Limitation unserer Studie ist in der Kürze des Kontrollintervalls zu sehen.

Da bei unseren Untersuchungen leider nur ein sehr kurzes Kontrollintervall von zumeist drei Monaten erfasst wurde, wodurch eventuelle spätere Veränderungen der untersuchten Parameter der Analyse nicht zugänglich waren, sähen wir es als sinnvoll und notwendig an, sich in weiteren Studien mit einem längerem Beobachtungszeitraum um Aussagen bezüglich der Langzeitergebnisse zu bemühen.

5. Zusammenfassung

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) mit Symptomen wie Sodbrennen, Regurgitation und Dysphagie zeigt eine zunehmende Inzidenz und Prävalenz. Prädisponierend für das Auftreten von Reflux, also einem rückwärtsgerichteten Fluss von Mageninhalten in den Ösophagus, sind alle Umstände, die mit einer Erhöhung des intraabdominellen Druckes (z.B.: Adipositas und Gravidität) einhergehen, sowie Nikotin- und Alkoholabusus und der Verzehr von fetthaltigen, sauren und auch süßen Nahrungsmitteln.

Bezüglich der Pathogenese der gastroösophagealen Refluxkrankheit geht man heute von einem multifaktoriellen Modell aus, das nicht mehr nur den unteren ösophagealen Sphinkter (UÖS) als einzige Refluxbarriere ansieht. Es handelt sich vermutlich um die Interaktion mindestens dreier Komponenten, die den Reflux verhindern sollen. Dieses Antireflux-System besteht aus einem Klappenmechanismus (UÖS), einer propulsiven Pumpe (Speiseröhre) und einem Reservoir (Magen).

Mit bis zu 70% am häufigsten manifestiert sich die gastroösophageale Refluxkrankheit ohne endoskopisch nachweisbare Veränderungen. Diese endoskopisch negative Form der GERD bezeichnet man als nicht-erosive Reflux Krankheit (NERD). Die klinischen Symptome der NERD-Patienten entsprechen weitestgehend denen von Patienten mit einer endoskopisch nachweisbaren Refluxösophagitis, der mit einer Prävalenz von mehr als 40% häufigsten Komplikation der GERD.

In der Diagnostik der GERD haben sich auch die ösophageale pH-Metrie zur Objektivierung und Quantifizierung eines gastroösophagealen Säurereflux und die Manometrie etabliert, die es ermöglicht die beiden häufigsten Ursachen der GERD, die Insuffizienz des unteren Ösophagus-Sphinkters (UÖS) und eine Störung der Motilität des Ösophaguskorpus zu objektivieren.

Bezüglich der Behandlung einer gastroösophagealen Refluxkrankheit sollten zuerst immer konservative Ansätze (z.B.: diätetische Therapie, Alkohol-/Nikotinkarenz, Gewichtsreduktion) erprobt werden. Führt dies zu keiner befriedigenden Linderung der Beschwerden, kommen als nächstes Medikamente zum Einsatz:

Zum einen Prokinetika, die den Tonus des UÖS erhöhen und die Passagezeit des Mageninhalts beschleunigen, zum anderen Antazida wie H₂-Blocker und

Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Diese verringern die epithelschädigende Wirkung der Magensäure auf das Plattenepithel des Ösophagus.

PPI sind in der medikamentösen Refluxtherapie anderen Optionen vorzuziehen, da sie erstens in der Heilung akuter Refluxläsionen die höchste Effizienz zeigen und zweitens auch in der Langzeittherapie (GERD verläuft zu 80% chronisch!) bezüglich der Nebenwirkungen als bedenkenlos eingestuft wurden.

Sollten diese medikamentösen Optionen keine Heilung bzw. ausreichende Linderung der Symptome bewirken, oder sind Komplikationen wie Ulzera, Strikturen, Endobrachyösophagus (Barrett-Ösophagus) oder Adenokarzinom aufgetreten, ist ein operatives Vorgehen indiziert. Seit seiner Einführung kam der laparoskopische Zugang immer häufiger zum Einsatz, was unter anderem auf einer schnelleren Genesung, besseren kosmetischen Ergebnissen, geringeren Wundinfektionsraten und einer größeren Akzeptanz seitens der Patienten beruht. Das Ziel unserer Arbeit bestand nun darin, zu klären, ob die chirurgische Antirefluxtherapie durch die Verkleinerung des Fundus und eine möglicherweise auftretende Schädigung des Nervus vagus Auswirkungen auf die Magenentleerung und eventuelle Motilitätsstörungen hat. Außerdem suchten wir nach gegebenenfalls auftretenden Beeinträchtigungen der Ösophagusfunktion. Es zeigte sich in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer verzögerten Magenentleerung, die bei ca. 60% der Patienten nachweisbar war und dem Grad der Entzündung der Speiseröhre. Dies lässt sich wohl am ehesten auf die meist längere Krankengeschichte und die daraus resultierende medikamentöse Vorbehandlung zurückführen, wodurch keine objektiven Aussagen bezüglich des Schädigungsgrades der Speiseröhre mehr zu treffen sind.

Die Fundoplicatio bewirkte eine Beschleunigung der Magenentleerung mit Normalisierung der Magenentleerungsparameter. Dies entspricht durchaus einem erwünschten Effekt der chirurgischen Antirefluxtherapie, da eine verzögerte Magenentleerung eine der drei Hauptursachen des gastroösophagealen Reflux darstellt.

Als Ursache für die Beschleunigung der Magenentleerung konnten wir eine signifikante Verkleinerung der Magenfläche dokumentieren, welche mäßig mit der 50%- Entleerungszeit korreliert. Hierdurch erhärtet sich die Auffassung, dass die beschleunigte Magenentleerung aus der chirurgischen Fundus-Verkleinerung und einer vermutlich damit einhergehenden intragastralen Druckerhöhung resultiert.

Bezüglich der gastral Peristaltik konnte nur eine geringe, aber dennoch signifikante Abnahme durch die Fundoplicatio nachgewiesen werden. Aus diesem Sachverhalt resultiert die Schlussfolgerung, dass sich eine operationsbedingte Schädigung des Nervus vagus, dem die Koordination der motorischen Funktion von Ösophagus und Magen und die Generierung von Aktionspotentialen, welche zu den peristaltischen Kontraktionswellen führen, obliegt, nahezu ausschließen lässt, da diese mit einer massiven Veränderung der Peristaltik einhergehen würde.

In unserem Patientenkollektiv kam es zu keiner signifikanten Beeinträchtigung der ösophagealen Entleerung. Auch bei der Lokalisation der Störung der Ösophagusfunktion gab es prä- und postoperativ keine signifikanten Unterschiede. Postoperativ kam es im Mittel zu einer Druckreduktion des Ösophagus (proximales und distaler Anteil Reduktion, mittleres Drittel Zunahme), welche sich jedoch nicht auf Lebensqualität oder Ösophagitis auswirkte. Diese Ergebnisse legen die Schlussfolgerung nahe, dass sich die Ösophagusfunktion durch die Fundoplicatio nicht signifikant ändert.

Festzustellen bleibt, dass die Durchführung einer Fundoplication kein erhöhtes Risiko für eine postoperative Verschlechterung der Ösophagus- und Magen-Funktion birgt.

6. Literaturverzeichnis

1. Allen M. L., Castell J. A., DiMarino A. J.: Mechanisms of Gastroesophageal Acid Reflux and Esophageal Acid Clearance in Heartburn Patients. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1739-1744
2. Arora A. S., Murray J. A.: Streamlining 24-Hour pH Study for GERD. Use of a 3-Hour Postprandial Test. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 10-15
3. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T. G., Sontag S. J.: Acid Reflux Is a Poor Predictor for Severity of Erosive Reflux Esophagitis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2565-2573
4. Bartlett R. J., Parkin A., Ware F. W., et al: Reproducibility of oesophageal transit studies: several 'single swallows' must be performed. *Nucl Med Commun* 1987; 8: 317-326
5. Behar J., Ramsby G.: Gastric emptying and antral motility in reflux esophagitis. Effect of oral metoclopramide. *Gastroenterology* 1978; 74 (2 Pt 1):253-256
6. Bennink R., Peeters M., Van den Maegdenbergh V., et al: Comparison of total and compartmental gastric emptying and antral motility between healthy men and women. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1293-1299
7. Berchtold R., Hamelmann H., Peiper H.-J., et al: Chirurgie. Urban und Fischer 2001
8. Berghaus A., Rettinger G., Böhme G.: Duale Reihe Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Thieme. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1996
9. Bianchi Porro G., Peracchia A.: GERD Revisted: Overview. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 1299-1300
10. Bisgaard T., Støckel M., Klarskov B., et al: Prospective analysis of convalescence and early pain after uncomplicated laparoscopic fundoplication. *Br J Surg* 2004; 91: 1473-1478
11. Blackwell J. N., Hannan W. J., Adam R. D., Heading R. C.: Radionuclide transit studies in the detection of oesophageal dysmotility. *Gut* 1983; 421-426

12. Blomqvist A., Lönroth H., Dalenbäck J., et al: Quality of Life Assessment after Laparoscopic and Open Funduplications. Results of a Prospective, Clinical Study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1052-1058
13. Bloomston M., Zervos E., Gonzalez R., et al: Quality of Life and Antireflux Medication Use Following Laparoscopic Nissen Fundoplication. *Am Surg* 1998; 64: 509-513
14. Bloomston M., Nields W., Rosemurgy A. S.: Symptoms and antireflux medication use following laparoscopic Nissen fundoplication: outcome at 1 and 4 years. *JSLS* 2003; 7: 211-218
15. Bonapace E. S., Maurer A. H., Davidoff S., et al: Whole Gut Transit Scintigraphy in the Clinical Evaluation of Patients With Upper and Lower Gastrointestinal Symptoms. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2838-2847
16. Classen M., Siewert J. R.: *Gastroenterologische Diagnostik; Leitsymptome, Entscheidungsprozesse, Differentialdiagnostik.* Schattauer 1993
17. Cohen S., Parkman H. P.: Heartburn – A Serious Symptom. *N Engl J Med* 1999; 340: 878-879
18. Coleman E., Dillehay G. L., Gelfand M. J., et al: ACR Practice Guideline For The Performance Of Gastrointestinal Scintigraphy. *ACR Practice Guideline* 2001; 463-469
19. Dancygier H., Weiß R.: *Memorix; Gastroenterologie und Hepatologie.* Chapman and Hall 1998; pp 1-11 (13)
20. Deetjen P., Speckmann E.-J.: *Physiologie.* Urban und Fischer Verlag 1999; pp: 431-434
21. DeVault K., Castell j., Castell D.: How many swallows are required to establish reliable esophageal peristaltic parameters in normal subjects? An on-line computer analysis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 754-757
22. DeVault K. R., Castell D. O., et al: Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1434-1442
23. Di Lorenzo C., Piepsz A., Ham H., Cadranet S.: Gastric Emptying with Gastro-Oesophageal Reflux. *Arch Dis Child* 1987; 62: 449-453
24. Donohoe K., Maurer A. H., Ziessman H. A., et al: Procedure Guideline for Gastric Emptying and Motility. *J Nucl Med* 1999; 40: 1236-1239

25. Duffy J. P., Maggard M., Hiyama D. T., et al: Laparoscopic Nissen Fundoplication Improves Quality of Life in Patients with Atypical Symptoms of Gastroesophageal Reflux. *Am Surg* 2003; 69: 833-838
26. E.A.E.S., Trondheim, Neugebauer E.: Laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD); Results of a Consensus Development Conference. *Surg Endosc* 1997; 11: 413-426
27. Eckardt V. F., Dilling B., Bernhard G.: The Impact of Open Access 24-h pH-Metry on the Diagnosis and Management of Esophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 616-621
28. Eising E. G., Holtmann G., Reiners C.: Bedeutung der parametrisierten Ösophagusszintigraphie in Mehrfachschlucktechnik im Vergleich zur Ösophagusmanometrie. *Radiologe* 1996; 36: 508-514
29. Emerenziani S., Sifrim D.: New developments in detection of gastroesophageal reflux. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 450-453 (A)
30. Emerenziani S., Zhang X., Blondeau K., et al: Gastric Fullness, Physical Activity, and Proximal Extent of Gastroesophageal Reflux. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1251-1256 (B)
31. Estevao-Costa J., Campos M., Dias J. A., et al: Delayed Gastric Emptying and Gastroesophageal Reflux: A Pathophysiologic Relationship. *JPGN* 2001; 32: 471-474
32. Eypasch E., Wood-Dauphinee S., Williams J. I., et al: Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex (GLQI). Ein klinimetrischer Index zur Befindlichkeitsmessung in der gastroenterologischen Chirurgie. *Chirurg* 1993; 64: 264-274
33. Eypasch E., Williams J. I., Wood-Dauphinee S., et al: Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *British Journal of Surgery* 1995; 82: 216-222
34. Eypasch E., Thiel B., Sauerland S.: Laparoscopic fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease – a consensus development conference and the evidence-based benefit. *Langenbeck's Arch Surg* 2000; 385: 57-63
35. Farrell T. M., Richardson W. S., Trus T. L., et al: Response of atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux to antireflux surgery. *British Journal of Surgery* 2001; 88: 1649-1652

36. Fass R., Fennerty M. B., Vakil N.: Nonerosive reflux disease—current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 303-314
37. Fernando H. C., Schauer P. R., Rosenblatt M., et al: Quality of Life after Antireflux Surgery Compared with Nonoperative Management for Severe Gastroesophageal Reflux Disease. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 23-27
38. Fisher R. S., Malmud L. S., Roberts G. S., Lobis I. F.: Gastroesophageal (GE) Scintiscanning to Detect and Quantitate GE Reflux. *Gastroenterology* 1976; 70: 301-308
39. Fisher R. S., Cohen S.: Gastroesophageal Reflux. *Med Clin North Am* 1978; 62: 3-20
40. Fisher R. S., Malmud L. S.: Scintigraphic Techniques for the Study of Gastrointestinal Motor Function. *Year Book Medical Publishers* 1986; 395-418
41. Fletcher J., Wirz A., Henry E., McColl K. E. L.: Studies of acid exposure immediately above the gastroesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux. *Gut* 2004; 53: 168-173
42. Fockens P., Bruno M. J., Gabbrielli A., et al: Endoscopic Augmentation of the Lower Esophageal Sphincter for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: Multicenter Study of the Gatekeeper Reflux Repair System. *Endoscopy* 2004; 36: 682-689
43. Fraser R., Fried M., Beglinger C.: Messung der Magenentleerung; R. Fraser; *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 123: Suppl 54: 15-21
44. Fuchs K.-H., Heimbucher J., Freys S. M., et al: Laparoskopische Antirefluxchirurgie – Erfahrungsbericht aus Deutschland. *Zentralbl Chir* 1998; 123: 1152-1156
45. Fujiwara Y., Nakagawa K., Tanaka T., Utsunomiya J.: Relationship between Gastroesophageal Reflux and Gastric Emptying after Distal Gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:75-79
46. Fung W.-P., Van der Schaaf A., Grieve J. C.: Gastroesophageal Scintigraphy and Endoscopy in the Diagnosis of Esophageal Reflux and Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 245-247
47. Galmiche J. P., Scarpignato C.: Modern Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 1308-1315

48. Glowniak J. V., Wahl R. L.: Patient motion artifacts on scintigraphic gastric emptying studies. *Radiology* 1985; 154: 537-528
49. Granderath F. A., Kamolz T., Schweiger U. M., Pointner R.: Quality of Life, Surgical Outcome, and Patient Satisfaction Three Years after Laparoscopic Nissen Fundoplication. *World J. Surg.* 2002; 26: 1234-1238
50. Ham H. R., Muls V., Cadiere G.-B., et al: A radionuclide study of regional gastric motility. *Nuclear Medicine Communications* 1995; 16: 827-833
51. Hausmann T., Müller-Schauenburg W., Göke M., et al: Scintigraphic test of gastric emptying and motility: preliminary results in patients with chronic gastritis. *Eur Radiol* 1995; 5: 248-254
52. Herculano J. R. L., JR., Troncon L. E. A., Aprile L. R. O., et al: Diminished Retention of Food in the Proximal Stomach Correlates with Increased Acidic Reflux in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Dyspeptic Symptoms. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 750-756
53. Herold G. und Mitarbeiter: Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. 2005;
54. Hillemeier A. C., Lange R., McCallum R., et al: Delayed gastric emptying in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr.* 1981; 98 (2): 190-193
55. Holzinger F., Banz M., Tschanner G.-G., et al: Laparoskopische partielle Fundoplicatio nach Toupet als generelle chirurgische Therapieform der gastroösophagealen Refluxkrankheit; 1-Jahresresultate einer auf 5 Jahre ausgelegten prospektiven Langzeitstudie. *Chirurg* 2001; 72: 6-13
56. Hsu C.-H., Shiun S.-C., Hsu N.-Y., et al: Using Non-invasive Radionuclide Imaging to Detect Esophagitis in Patients with gastroesophageal Reflux Disease. *Hepato-Gastroenterology* 2003; 50: 107-109
57. Hüttl T. P., Hohle M., Meyer G., Schildberg F. W.: Antirefluxchirurgie in Deutschland. *Chirurg* 2002; 73: 451-461
58. Isaacs P. E. T., Martins J. C. R., Edwards S., et al: Assessment of Gastro-Esophageal Reflux Disease: Comparison of Reflux Scintigraphy with Endoscopy Biopsy and Esophageal pH Monitoring. *Hepato-Gastroenterology* 1990; 37: 198-200
59. Jonaitis L. V., Kiudelis G., Kupcinskas L.: Characteristics of patients with erosive and nonerosive GERD in high-Helicobacter-pylori prevalence region. *Dis Esophagus* 2004; 17: 223-227

60. Jones K., Edelbroek M., Horowitz M., et al: Evaluation of antral motility in humans using manometry and scintigraphy. *Gut* 1995; 37: 643-648
61. Kahrilas J.: GERD Revisited: Advances in Pathogenesis. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 1301-1307
62. Kahrilas P., Shi G., Manka M., Joehl R. J.: Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000; 118: 688-695
63. Kahrilas P. J.: Will Impedance Testing Rewrite the Book on GERD? *Gastroenterology* 2001; 120:1862-1864
64. Kao C.-H., Hsieh J.-F., Tsai S.-C., et al: Detection of Esophagitis by 99mTc-Methoxyisobutylisonitrile Chest SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41: 1969-1972
65. Kasapidis P., Vassilakis J. S., Tzovaras G., et al: Effect of Hiatal Hernia on Esophageal Manometry and pH-Metry in Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2724-2730
66. Kastelik J. A., Jackson W., Davies T. W., et al: Measurement of Gastric Emptying in Gastroesophageal Reflux-Related Chronic Cough. *CHEST* 2002; 122:2038-2041
67. Katschinski M., Schrötte W., Wuttge-Hannig A., et al: Ösophagusfunktionsszintigraphie: Indikation, Durchführung und Auswertung. Empfehlungen des Arbeitskreises Neurogastroenterologie und Motilität. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 1-5
68. Kaul B., Petersen H., Grette K., et al: Scintigraphy, pH Measurement, and Radiography in the Evaluation of Gastroesophageal Reflux. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 289-294
69. Kaul B., Petersen H., Myrvold H. E., et al: Hiatus Hernia in Gastroesophageal Reflux Disease. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 31-34
70. Kazem I., Wagemakers G., Verbeeten E.: A New Scintigraphic Technique For The Study Of The Esophagus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1972; 115: 681-688
71. Khaitan L., Ray W. A., Holzman M. D., Smalley W. E.: Health care utilization after medical and surgical therapy for gastroesophageal reflux disease: a population-based study, 1996 to 2000. *Arch Surg* 2000; 138: 1356-1361

72. Khajanchee Y. S., Hong D., Hansen P. D., Swanström L. L.: Outcomes of antireflux surgery in patients with normal preoperative 24-hour pH test results. *Am J Surg* 2004; 187: 599-603
73. Kiesslich R., Kanzler S., Vieth M., et al: Minimal Change Esophagitis: Prospective Comparison of Endoscopic and Histological Markers between Patients with Non-Erosive Reflux Disease and Normal Controls Using Magnifying Endoscopy. *Dig Dis* 2004; 22: 221-227
74. Kjellen G., Brudin L., Hakansson H.-O.: Is Scintigraphy of Value in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease? *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 425-430
75. Klaus A., Hinder R. A., DeVault K. R., Achem S. R.: Bowel dysfunction after laparoscopic antireflux surgery: incidence, severity, and clinical course. *Am J Med* 2003; 114: 6-9
76. Kleimann E., Halbfaß H. J.: Laparoskopische Antirefluxchirurgie bei gastrooesophagealer Refluxkrankheit; Ein 4-Jahres-Erfahrungsbericht. *Chirurg* 1999; 70: 456-463
77. Klein H. A., Wald A.: Computer Analysis of Radionuclide Esophageal Transit Studies. *J Nucl Med* 1984; 25: 957-964
78. Klein H. A.: Esophageal Transit Scintigraphy. *Sem Nucl Med* 1995; 25: 306-317
79. Klink R., Silbernagl S.: *Lehrbuch der Physiologie*. Georg Thieme Verlag 2001; pp: 414-417
80. Knippig C., Fass R., Malfertheiner P.: Tests for the Evaluation of Functional Gastrointestinal Disorders. *Dig Dis* 2001; 19: 232-239
81. Koop H., Schepp W., Müller-Lissner S., et al: Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 163-194
82. Koop I.: *Gastroenterologie compact; Alles für Station und Weiterbildung*. Georg Thieme Verlag 2001;
83. Korolija D., Sauerland S., Wood-Dauphinee S., et al: Evaluation of quality of life after laparoscopic surgery. Evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc* 2004; 18: 879-897

84. Kunz R., Dos Reis A. G.: Der nuklearmedizinische Nachweis des asymptomatischen gastroösophagealen Refluxes. *Langenbeck's Arch Chir* 1983; 359:191-196
85. Laws H. L., Clements R. H., Swillie C. M.: A Randomized, Prospective Comparison of the Nissen Fundoplication Versus the Toupet Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease. *Ann Surg* 1997; 225: 647-654
86. Leb G., Lipp R. W.: Criteria for labelled meals for gastric emptying studies in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 185-186
87. Lee K.-J., Vos R., Jamssens J., Tack J.: differences in the sensorimotor response to distension between the proximal and distal stomach in humans. *Gut* 2004; 53: 938-943
88. Lindeboom M. Y. A., Ringers J., van Rijn P. J. J., et al: Gastric Emptying and Vagus Nerve Function After Laparoscopic Partial Fundoplication. *Ann Surg* 2004; 240: 785-790
89. Linke R.: Fourieranalyse kondensierter Bilder zur quantitativen Bewertung der Magenperistaltik: Grundlagen und klinische Anwendung eines neuen Verfahrens. 1997 (A) (= Dr. Arbeit)
90. Linke R., Tatsch K., Muenzing W., et al: Intraindividuellem Vergleich der Magenperistaltik nach Gabe von semiliquiden und festen Testmahlzeiten. *Nuklearmedizin* 1997; 36: 131-136 (B)
91. Linke R., Tatsch K., Hahn K.: Leitlinie zur Magenfunktionsszintigraphie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 031/010; 1999
92. Linke R., Muenzing W., Hahn K., Tatsch K.: Evaluation of gastric motility by Fourier analysis of condensed images. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1531-1537
93. Linke R.: Nuklearmedizinische Diagnostik der Magenmotilität. *Nuklearmediziner* 2003; 26: 85-91 (A)
94. Linke R., Witt T. N., Tatsch K.: Assessment of esophageal function in patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2003; 250: 601-606 (B)
95. Lippert H.: *Lehrbuch Anatomie*. Urban und Fischer Verlag 2003; pp: 255-260 und 288-289
96. Locke III G. R., Talley N. J., Fett S. L., et al: Prevalence and Clinical Spectrum of Gastroesophageal Reflux: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456

97. Lorena S. L. S., Tinois E., Brunetto S. Q., et al: Gastric Emptying and Intragastric Distribution of a Solid Meal in Functional Dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 230-236
98. Lundell L., Myers J. C., Jamieson G. G.: Is Motility Impaired in the Entire Upper Gastrointestinal Tract in Patients with Gastro-oesophageal Reflux Disease? *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 131-135
99. Malagelada J. R.: Where do we stand on gastric motility? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990; 175: 42-51
100. Mariani G., Boni G., Barreca M., et al: Radionuclide Gastroesophageal Motor Studies. *J Nucl Med* 2004; 45: 1004-1028
101. Markus P. M., Horstmann O., Kley C., et al: Laparoscopic fundoplication. Is there a correlation between pH studies and the patient's quality of life? *Surg Endosc* 2002; 16: 48-53
102. Martinez S. D., Malagon I. B., Garewal H. S., et al: Non-erosive reflux disease (NERD) – acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 537-545
103. McCallum R. W., Berkowitz D. M., Lerner E.: Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1981; 80 (2):285-291
104. Meining A., Classen M.: Gastroösophageale Refluxkrankheit. Diagnose, Pathogenese und stadiengerechte Therapie. *Internist* 1998; 39: 1215-1222
105. Menin R. A., Malmud L. S., Petersen R. P., et al: Gastroesophageal Scintigraphy to Assess the Severity of Gastroesophageal Reflux Disease. *Ann Surg* 1980; 191: 66-71
106. Mercer C. D., Rue C., Hanelin L., Hill L. D.: Effect of Obesity on Esophageal Transit. *Am J Surg* 1985; 149: 177-181
107. Milkes D., Gerson L. B., Triadafilopoulos G.: Complete Elimination of Reflux Symptoms Does not Guarantee Normalization of Intraesophageal and Intragastric pH in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 991-995
108. Mones J., Carrio I., Sainz S., et al: Gastric emptying of two radiolabelled antacids with simultaneous monitoring of gastric pH. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1123-1128
109. Müller M. und Mitarbeiter: Chirurgie für Studium und Praxis, 2004/05

110. Murray L., Johnston B., Lane A., et al: Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: The Bristol Helicobacter Project. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 645-650
111. Nilius R., Rink C.: *Gastroenterologie und Hepatologie; Leitsymptome – Klinik – Therapie*. Ullstein Mosby 1995
112. Nilsson M., Johnsen R., Ye W., et al: Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290: 66-72
113. ÓConnor M. K., Byrne P. J., Keeling P., Hennessy T. P.: Esophageal Scintigraphy: Applications and limitations in the study of esophageal disorders. *Eur J Nucl Med* 1988; 14: 131-136
114. Özcan Z., Özcan C., Erinc R., et al: Scintigraphy in the detection of gastrooesophageal reflux in children with caustic oesophageal burns: a comparative study with radiography and 24-h ph monitoring. *Pediatr. Radiol.* 2001; 31: 737-741
115. Pessaux P., Arnaud J.-P., Ghavami B., et al: Laparoscopic antireflux surgery: comparative study of Nissen, Nissen-Rossetti, and Toupet fundoplication. *Surg Endosc* 2000; 14: 1024-1027
116. Peters J. H., DeMeester T. R., Crookes P., et al: The Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease With Laparoscopic Nissen Fundoplication. Prospective Evaluation of 100 Patients With “Typical” Symptoms. *Ann. Surg.* 1998; 228: 40-50
117. Pfaffenbach B., Adamek R. J., Bartholomäus C., Wegener M.: Gastric Dysrhythmias and Delayed Gastric Emptying in Patients with Functional Dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2094-2099
118. Pointner R.: Laparoskopische Antirefluxchirurgie – Erfahrungsbericht aus Österreich. *Zentralbl Chir* 1998; 123: 1148-1151
119. Power C., Maguire D., McAnena O.: Factors contributing to failure of laparoscopic Nissen fundoplication and the predictive value of preoperative assessment. *Am J Surg* 2004; 187: 457-463
120. Powitzky E. S., Khaitan L., Garrett C. G., et al: Symptoms, Quality of Life, Videolaryngoscopy, and Twenty-Four-Hour Triple-Probe pH Monitoring in Patients with Typical and Extraesophageal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 859-865

121. Rattner D. W.: Measuring improved quality of life after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surgery* 2000; 127: 258-263
122. Read N., Houghton L. A.: Physiology of Gastric Emptying and Pathophysiology of Gastroparesis. *Gastroenterology Clin North Am* 1989; 18: 359-373
123. Renz-Polster H., Braun J.: Basislehrbuch Innere Medizin kompakt – greifbar – verständlich. Urban und Fischer Verlag, München – Jena 2001
124. Richter J. E., Castell D. O.: Gastroesophageal Reflux – Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Ann Intern Med* 1982, 97: 93-103
125. Russell C. O. H., Hill L. D., Holmes III E. R., et al: Radionuclide Transit: A Sensitive Screening Test for Esophageal Dysfunction. *Gastroenterology* 1981; 80: 887-892
126. Sand A., Ham H., Piepsz A.: Oesophageal transit patterns in healthy subjects. *Nucl Med Commun* 1986; 7: 741-745
127. Sarani B., Chan T., Wise R., Evans S.: Nissen fundoplication has a vagolytic effect on the lower esophageal sphincter. *Surg Endosc* 2003; 17: 1206-1211
128. Saß N. L., Koop H.: Gastrointestinales Langzeitmonitoring – pH-Metrie und Motilität. *Internist* 1997; 38: 811-819
129. Schiebler T. H., Schmidt W., Zilles K.: Anatomie. Springer-Verlag 1999; pp: 559-561
130. Schindlbeck N.: 24-Stunden-pH-Metrie des Ösophagus – Wie funktioniert das? *MMW-Fortschr. Med* 2003; 44: 51-52
131. Schmidt R. F., Thews G., Lang F.: Physiologie des Menschen. Springer-Verlag 2000; pp: 816-819
132. Schumpelick V., Bleese N. M., Mommsen U.: Chirurgie. Enke-Reihe zu AO, Georg Thieme Verlag 2000; pp: 433, 737-739, 742-743
133. Schwizer W., Borovicka J., Fried M., Inauen W.: Motilitätsstörungen und Untersuchungsmethoden des Ösophagus. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 123: Suppl 54: 8-14
134. Seibert J. J., Byrne W. J., Euler A. R., et al: Gastroesophageal Reflux – The Acid Test: Scintigraphy or the pH Probe? *AJR* 1983; 140: 1087-1090
135. Shay S. S., Eggli D., Johnson L. F.: Simultaneous Esophageal pH Monitoring and Scintigraphy During the Postprandial Period in Patients with Severe Reflux Esophagitis. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 558-564

136. Shay S. S., Abreu S. H., Tsuchida A.: Scintigraphy in Gastroesophageal Reflux Disease: A Comparison to Endoscopy, LESp, and 24-H pH Score, as well as to Simultaneous pH Monitoring. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1094-1101
137. Shay S. S., Johnson L. F., Richter J. E.: Acid Rereflux. A Review, Emphasizing Detection by Impedance, Manometry, and Scintigraphy, and the Impact on Acid Clearing Pathophysiology as Well as Interpreting the pH Record. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1-9
138. Shay S., Richter J.: Direct Comparison of Impedance, Manometry, and pH Probe in Detecting Reflux Before and After a Meal. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1584-1590
139. Siewert J. R.: *Chirurgie*. Springer-Verlag 2001; pp: 564-569 und 584-587
140. Sifrim D., Holloway R., Silny J., et al: Acid, Nonacid, and Gas Reflux in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease During Ambulatory 24-Hour pH-Impedance Recordings. *Gastroenterology* 2001; 120: 1588-1598
141. Simonian H. P., Maurer A. H., Knight L. C., et al: Simultaneous Assessment of Gastric Accommodation and Emptying: Studies with Liquid and Solid Meals. *J Nucl Med* 2004; 45: 1155-1160
142. Skinner D. B.: Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux. *Ann Surg* 1985; 202: 546-556
143. Smout A. J.: The significance of disordered gastric emptying. *Z Gastroenterol* 1986; 2: 45-54
144. So J. B. Y., Zeitels S. M., Rattner D. W.: Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998; 124: 28-32
145. Spechler S. J., Lee E., Ahnen D., et al: Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331-2338
146. Spechler S. J.: Are we underestimating acid reflux? *Gut* 2004; 53: 162-163
147. Stacher G., Bergmann H.: Scintigraphic quantitation of gastrointestinal motor activity and transport: oesophagus and stomach. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 815-823
148. Stotzer P.-O., Fjälling M., Gretarsdottir J., Abrahamsson H.: Assessment of Gastric Emptying; Comparison of Solid Scintigraphic Emptying and Emptying

- of Radiopaque Markers in Patients and Healthy Subjects. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 729-734
149. Tack J., Vantrappen G., Huyberechts G., et al: Validation of a New Method of Measuring Esophageal Acid Exposure. Comparison with 24-Hour pH Monitoring. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 16-21
 150. Tack J.: Recent developments in the pathophysiology and therapy of gastroesophageal reflux disease and nonerosive reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 454-460
 151. Tatsch K., Schröttle W., Kirsch C. M.: Parametrische Ösophagusszintigramme von Passageuntersuchungen in Mehrfachschlucktechnik: Vergleich einer neuen Methode mit einem Standard-Ösophagustransittest. *Nuklearmedizin* 1990; 29: 195-203
 152. Tatsch K., Schröttle W., Kirsch C.-M.: Condensed images for evaluating gastric motility patterns. *Nucl Med Commun* 1991; 12: 353-362 (A)
 153. Tatsch K., Schröttle W., Kirsch C. M.: Multiple swallow test for the quantitative and qualitative evaluation of esophageal motility disorders. *J Nucl Med* 1991; 32: 1365-1370 (B)
 154. Tatsch K., Voderholzer W. A., Weiss M. J., et al: Simultaneous Assessment of Bolus Transport and Contraction Parameters in Multiple-Swallow Investigations. *J Nucl Med* 1992; 33: 1291-1300
 155. Tatsch K., Voderholzer A., Weiss M., et al: Reappraisal of Quantitative Esophageal Scintigraphy by Optimizing Results with ROC Analyses. *J Nucl Med* 1996; 37: 1799-1805
 156. Tatsch K.: Szintigraphische Messung der Ösophagusmotilität. *Nuklearmediziner* 2003; 26: 77-84
 157. Tolia V., Calhoun J. A., Kuhns L. R., Kauffman R. E.: Lack of Correlation between extended pH Monitoring and Scintigraphy in Evaluation of Infants with Gastroesophageal Reflux. *J Lab Clin Med* 1990; 115: 559-563
 158. Tolia V., Kuhns L., Kauffman R. E.: Comparison of Simultaneous Esophageal pH Monitoring and Scintigraphy in Infants with Gastroesophageal Reflux. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 661-664
 159. Tougas G., Earnest D. L., Chen Y., et al: Omeprazole delays gastric emptying in healthy volunteers: an effect prevented by tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 59-65

160. Trus T. L., Laycook W. S., Waring P., et al: Improvement in Quality of Life Measures After Laparoscopic Antireflux Surgery. *Ann. Surg.* 1999; 229: 331-336
161. Urbain J. L., Van Cutsem E., Siegel J. A., et al: Visualization and characterization of gastric contractions using a radionuclide technique. *Am J Physiol* 1990; 258: G1062-1067
162. Urbain J.-L. C., Charkes N. D.: Recent Advances in Gastric Emptying Scintigraphy. *Sem Nucl Med* 1995; 15: 318-325 (A)
163. Urbain J.-L. C., Vekemans M. C., Parkman H., et al: Dynamic Antral Scintigraphy to Characterize Gastric Antral Motility in Functional Dyspepsia. *J Nucl Med* 1995; 36: 1579-1586 (B)
164. Vakil N., Shaw M., Kirby R.: Clinical effectiveness of laparoscopic fundoplication in a U.S. community. *Am J Med* 2003; 114: 1-5
165. Valiati W., Fuchs K. H., Valiati L., et al: Laparoscopic fundoplication – short- and long-term outcome. *Langenbeck's Arch Surg* 2000; 385: 324-328
166. Van Herwaarden M. A., Samsom M., Smout A. J.: Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000; 119: 1439-1446
167. Vandenplas Y.: Diagnosis of Gastroesophageal Reflux. *Clinical Reviews in Allergy* 1990; 8: 443-455
168. Velanovich V., Vallance S. R., Gusz J. R., et al: Quality of Life Scale for Gastroesophageal Reflux Disease. *J. Am. Coll. Surg.* 1996; 183: 217-224
169. Velanovich V., Karmy-Jones R.: Measuring Gastroesophageal Reflux Disease. Relationship Between the Health-Related Quality of Life Score and Physiologic Parameters. *Am Surg* 1998; 64: 649-653
170. Velanovich V.: Using Quality-of-Life Measurements to Predict Patient Satisfaction Outcomes for Antireflux Surgery. *Arch Surg* 2004; 139: 621-626
171. Viljakka M., Saali K., Koskinen M., et al: Antireflux Surgery Enhances Gastric Emptying. *Arch Surg* 1999; 134: 18-21
172. Vinjirayer E., Gonzalez B., Brensinger C., et al: Ineffective Motility Is Not a Marker for Gastroesophageal Reflux Disease. *American J Gastroenterol* 1999; 98: 771-776
173. Vogelbach P., Rothenbühler J. M., Harder F.: Refluxkrankheit: "Laparoskopische Therapie". *Zentralbl Chir* 1998; 123: 1157-1159

174. Von Schrenk T.: Diagnostik der gastroösophagealen Refluxkrankheit und des Barrett-Ösophagus. Zentralbl Chir 2000; 125: 412-423
175. Washington N., Moss H. A., Washington C., et al: Non-invasive detection of gastro-oesophageal reflux using an ambulatory system. Gut 1993; 34: 1482-1486
176. Watson D. I., de Beaux A. C.: Complications of laparoscopic antireflux surgery. Surg Endosc 2001; 15: 344-352
177. Wu W. C.: Ancillary Tests in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology Clin North Am 1990; 19: 671-682
178. Zaninotto G., Molena D., Ancona E., et al: A prospective multicenter study on laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease in Italy; Type of surgery, conversions, complications, and early results. Surg Endosc 2000; 14: 282-288
179. Ziessman H. A., Fahey F. H., Atkins F. B., Tall J.: Standardization and Quantification of Radionuclide Solid Gastric-Emptying Studies. J Nuc Med 2004; 45: 760-764

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Ösophagus	12
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Magens (Muskulatur, Schleimhautrelief, Magenarterien)	14
Abbildung 3: Anatomische und funktionelle Gliederung des Magens	15
Abbildung 4: Zerkleinerung fester Nahrungspartikel	17
Abbildung 5: Antirefluxmechanismen	18
Abbildung 6: Klassifikation der Hiatushernien	21
Abbildung 7: Wandaufbau von Speiseröhre und Magen	24
Abbildung 8: Klassifikation der Refluxösophagitis nach Savary und Miller	26
Abbildung 9: 24-Stunden-pH-Metrie	28
Abbildung 10: Manometrie-Schema	30
Abbildung 11: Druckverhältnisse im Ösophagus	31
Abbildung 12: Gegenüberstellung der beiden gebräuchlichsten Operationsverfahren	37
Abbildung 13: Durchführung einer 360°-Fundoplicatio	38
Abbildung 14: Schema der LAO-Projektion	45
Abbildung 15: Lage des Magens, Festlegung der ROI, Maximumbild	47
Abbildung 16: Zeit-Aktivitätskurve	48
Abbildung 17: Magenentleerung	49
Abbildung 18: Schema zur Entstehung des charakteristischen Streifenmusters im kondensierten Bild	50
Abbildung 19: kondensiertes Bild	50
Abbildung 20: vertikale Aufrichtung der Magenlängsachse	51
Abbildung 21: Fast Fourier-Transformation	51
Abbildung 22: Amplitudenbild	52
Abbildung 23: Amplitudenbild mit zugehörigem Histogramm	53
Abbildung 24: Magenfläche vor und nach Fundoplicatio	54
Abbildung 25: Vergleich der Ösophagusfunktion vor und nach Fundoplicatio	58
Abbildung 26: Beispiel einer Beschleunigung der Magenentleerung	60
Abbildung 27: Beschleunigung der Magenentleerung	61
Abbildung 28: Entleerungsrate	62

<i>Abbildung 29: Frequenz der Magenkontraktionen</i>	64
<i>Abbildung 30: Veränderung der Amplitude der Magenkontraktionen durch Antireflux-Operation</i>	65
<i>Abbildung 31: Abnahme der Magenfläche durch Fundoplicatio</i>	66
<i>Abbildung 32: Patientenbeispiel - Magenfläche vor und nach Fundoplicatio</i>	67
<i>Abbildung 33: Pixel Differenz vs. Differenz Magen-Halbentleerung bzw. Entleerungsrate</i>	68
<i>Abbildung 34: Grad der Ösophagitis</i>	70
<i>Abbildung 35: Lebensqualität</i>	71
<i>Abbildung 36: Mittelwert Druck vs. Ösophagusentleerung</i>	72

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Ösophagusentleerung</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 2: Lokalisation der Störung.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 3: Magenentleerung</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 4: Peristaltik.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 5: Grad der Ösophagitis</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 6: Lebensqualitätsindex.....</i>	<i>71</i>

Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex (nach Eypasch 1993)

- 1) Wie häufig in den letzten 2 Wochen hatten Sie Schmerzen im Bauch?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 2) Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Sie Völlegefühl im Oberbauch gestört?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 3) Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich belästigt durch Blähungen
oder das Gefühl, zuviel Luft im Bauch zu haben?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 4) Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Windabgang
gestört?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 5) Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Rülpsen oder
Aufstoßen belästigt?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 6) Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie auffallende Magen- oder
Darmgeräusche?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 7) Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch häufigen Stuhlgang
gestört?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 8) Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie Spaß und Freude am Essen?
die ganze Zeit (4), meistens (3), hin und wieder (2), selten (1), nie (0)
- 9) Wie oft haben Sie bedingt durch Ihre Erkrankung auf Speisen, die Sie gerne
essen, verzichten müssen?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 10) Wie sind Sie während der letzten 2 Wochen mit dem alltäglichen Stress
fertig geworden?
sehr schlecht (0), schlecht (1), mäßig (2), gut (3), sehr gut (4)
- 11) Wie oft in den letzten 2 Wochen waren Sie traurig darüber, dass Sie krank
sind?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)

- 12) Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie nervös oder ängstlich wegen Ihrer Erkrankung?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 13) Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie mit Ihrem Leben allgemein zufrieden?
die ganze Zeit (4), meistens (3), hin und wieder (2), selten (1), nie (0)
- 14) Wie häufig waren Sie in den letzten 2 Wochen frustriert über Ihre Erkrankung?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 15) Wie häufig in den letzten 2 Wochen haben Sie sich müde oder abgespannt gefühlt?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 16) Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unwohl gefühlt?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 17) Wie oft während der letzten Woche (1 Woche!) sind Sie nachts aufgewacht?
immer (0), 5 bis 6 Nächte (1), 3 bis 4 Nächte (2), 1 bis 2 Nächte (3), nie (4)
- 18) In welchem Maß hat Ihre Erkrankung zu störenden Veränderungen Ihres Aussehens geführt?
sehr stark (0), stark (1), mäßig (2), wenig (3), überhaupt nicht (4)
- 19) Wie sehr hat sich, bedingt durch die Erkrankung Ihr allgemeiner Kräftezustand verschlechtert?
sehr stark (0), stark (1), mäßig (2), wenig (3), überhaupt nicht (4)
- 20) Wie sehr haben Sie, durch Ihre Erkrankung, Ihre Ausdauer verloren?
sehr stark (0), stark (1), mäßig (2), wenig (3), überhaupt nicht (4)
- 21) Wie sehr haben Sie durch Ihre Erkrankung Ihre Fitness verloren?
sehr stark (0), stark (1), mäßig (2), wenig (3), überhaupt nicht (4)
- 22) Haben Sie Ihre normalen Alltagsaktivitäten (z.B. Beruf, Schule, Haushalt...) während der letzten 2 Wochen fortführen können?
die ganze Zeit (4), meistens (3), hin und wieder (2), selten (1), nie (0)
- 23) Haben Sie während der letzten 2 Wochen Ihre normalen Freizeitaktivitäten (Sport, Hobby, usw.) fortführen können?
die ganze Zeit (4), meistens (3), hin und wieder (2), selten (1), nie (0)
- 24) Haben Sie sich während der letzten 2 Wochen durch die medizinische Behandlung sehr beeinträchtigt gefühlt?

- die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 25) In welchem Ausmaß hat sich das Verhältnis zu Ihnen nahe stehenden Personen durch Ihre Erkrankung verändert?
sehr stark (0), stark (1), mäßig (2), wenig (3), überhaupt nicht (4)
- 26) In welchem Ausmaß ist Ihr Sexualleben durch Ihre Erkrankung beeinträchtigt?
sehr stark (0), stark (1), mäßig (2), wenig (3), überhaupt nicht (4)
- 27) Haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch Hochlaufen von Flüssigkeit oder Nahrung in den Mund beeinträchtigt gefühlt?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 28) Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Ihre langsame Eßgeschwindigkeit beeinträchtigt gefühlt?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 29) Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Beschwerden beim Schlucken Ihrer Nahrung beeinträchtigt gefühlt?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 30) Wie oft in den letzten 2 Wochen wurden Sie durch dringenden Stuhlgang belästigt?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 31) Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Durchfall Sie belästigt?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 32) Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Verstopfung Sie belästigt?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 33) Wie oft in den letzten 2 Wochen haben Sie sich durch Übelkeit beeinträchtigt gefühlt?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 34) Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Blut im Stuhlgang Sie beunruhigt?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 35) Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Sodbrennen gestört?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)
- 36) Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch ungewollten Stuhlabgang gestört?
die ganze Zeit (0), meistens (1), hin und wieder (2), selten (3), nie (4)

Lebenslauf

Persönliche Daten:

31.07.1978 geboren in Deggendorf; Vater: Erich Fischer, Landwirt
Mutter: Anna Elisabeth Fischer, Meisterin der ländlichen
Hauswirtschaft

Schulbildung:

1985 – 1989 Grund- und Teilhauptschule Buchhofen
1989 – 1998 St.-Gotthard-Gymnasium der Benediktiner Niederaltaich
26.06.1998 Abitur

Hochschulausbildung:

1998 – 1999 Ludwig-Maximilians-Universität München,
Lehramt Hauptschule
1999 – 2005 Ludwig-Maximilians-Universität München,
Humanmedizin
27.03.2001 Ärztliche Vorprüfung
21.03.2002 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
23.03.2004 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11.04.2005 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
22.04.2005 Erteilung der Approbation als Ärztin

Beruf:

15.12.2005 – 14.12.2006 Assistenzärztin an der chirurgischen Abteilung des
Krankenhauses Vilshofen
Seit 15.12.2006 Assistenzärztin an der internistischen Abteilung des
Krankenhauses Vilshofen

Danksagung

Folgenden Personen spreche ich meinen Dank aus:

Mein Dank gilt Herrn Prof. em. Dr. med. K. Hahn, ehemals Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München und

Herrn Prof. Dr. med. P. Bartenstein, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Möglichkeit, das Thema an ihrer Klinik zu bearbeiten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Rainer Linke, für die überaus engagierte Betreuung meiner Dissertation. Dafür, dass er stets ein offenes Ohr für meine Fragen und Probleme hatte und mich zu jeder Zeit tatkräftig unterstützte.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. med. Thomas Hüttl für die sehr gute Kooperation bei der Patientenuntersuchung.

Desweiteren gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München für Ihre Unterstützung.